EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU



Dr FERNAND WIDAL

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1904

TITRES

Agrégé de la Faculté de médecine de Paris;

Médecin de l'hopital Cochin;

Membre de l'Académie de médecine;

Membre du Conseil supérieur d'hygiène de France;

Membre de la Commission supérieure d'hygiène et d'épidémiologie militaire;

Membre de la Société médicale des Hopitaux;

Membre et ancien Vice-Président de la Société de Biologie;

Membre de la Société anatomique;

Ancien Interne (Médaille d'or);

Ancien Préparateur au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté;

Lauréat de l'Institut (Prix Bréant et Prix Montyon);

Lauréat de la Faculté (Prix Lacaze et Prix Jeunesse);

Lauréat de l'Académie de médecine (Prix Barbier et Prix Oulmont);

Médaille d'or des épidémies (1892).

ENSEIGNEMENT

Démonstrations aux travaux pratiques d'Anatomie pathologique de la Faculté (1886, 1887, 1888).

Cours pratique de Bactériologie au Laboratoire de M. le Professeur Cornil (depuis 1889 jusqu'en 1895).

Chargé d'un Cours de Clinique annexe à l'Hôpital Cochin.

Conférences de Clinique médicale à l'hôpital Cochin.

Conférences de Pathologie interne à la Faculté.



LE SÉRODIAGNOSTIC

LE SÉRODIAGNOSTIC

ET LE PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION

Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1896, p. 561.

A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1896, p. 589.

Recherches de la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséchés des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. En collaboration avec M. Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1896, p. 681.

A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 juillet 1896, p. 653.

Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *IIIe Congrès français de médecine* (Nancy, 6 août 1896).

Recherches sur la nature des substances agglutinantes et sur le rôle des matières albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. En collaboration avec M. Sicard. *Bulletin Académie de médecine*, 29 septembre 1896, p. 934.

Recherches sur les propriétés agglutinative et bactéricide du sérum des convalescents de fièvre typhoïde. En collaboration avec M. Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 octobre 1896, p. 683.

Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*, 28 novembre 1896.

Variations de la réaction agglutinante dans la sérosité pleurale des typhiques. En collaboration avec M. Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 décembre 1896, p. 866.

La réaction agglutinante chez les typhiques comparés pendant l'infection et pendant l'immunité. En collaboration avec M. Sicard. *Presse médicale*, 23 décembre 1896, p. 688.

Sur la question du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Munchener medicinische Wochenschrift*, 1897, n° 8.

Sérodiagnostic par le sang desséché au point ds vue de la médecins légale et de l'hygiéne publique. En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*, 9 janvier 1897, p. 20.

Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. En collaboration avec M. Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 janvier 1897, p. 31.

A propos de l'agglutination du bacills d'Eherth. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 janvier 1897, p. 109.

La réaction agglutinante sur les hacilles morts. En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*, 30 janvier 1897, p. 116.

La mensuration du pouvoir agglutinatif chez lss typhiques. En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*, 20 février 1897, p. 186.

A propos du sérodiagnostic. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 avril 1897, p. 489.

Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. En collaboration avec M. Sicard. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897, p. 353.

A propos du sérodiagnostic. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 juin 1897, p. 874.

Recherches sur l'absorption de la substance agglutinante typhique par le tuhe digestif et sur sa transmission par l'allaitement. En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*, 24 juillet 1897, p. 804.

Dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante. En collaboration avec M. Nobécourt. *Société de Biologie*, 31 juillet 1897, p. 842.

Sérodiagnostic de la fiévre typhoïde. *Association médicale britannique, section de Bactériologie* (Montréal, 1897).

Sérodiagnostic de la fiévre typhoïde. *Congrès international de Moscou, section de Pathologie interne*, août 1897.

De l'agglutination. *Congrès international de Moscou, section de Pathologie interne*, août 1897.

Sur la séroréaction dans les infsctions colibacillaires. *Société de Biologie*, 16 octobre 1897, p. 902.

Influence de l'organisme sur les propriétés acquises par les humeurs du fait de l'infection (l'agglutination chez quelques animaux à sang froid). En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*, 11 décembre 1897, p. 1047.

Recherches comparatives sur le phénomène de l'agglutination en culture filtréo et en culture bacillaire. En collaboration avec M. Sicard. *Société de Biologie*. 2 avril 1898, p. 412.

Superpcsition des actions bumorales propres à cbaque microbe dans les infections combinées. (*In* Rapport sur ***les associations microbiennes dans l'organisme et les infections combinées.***) *IVe Congrès français de médecine*, Montpellier, 13 avril 1898, p. 72.

I

Le 26 juin 1896, j'ai proposé à la *Société médicale des Hôpitaux de Paris* une méthode permettant de faire le diagnostic de la fièvre typhoïde, en cherchant simplement comment le sérum, voire même une goutte du sang d'un malade, agit sur une culture diluée de bacille d'Eberth. Ce procédé de *sérodiagnostic*, suivant la dénomination que j'ai proposée, a été rapidement essayé et confirmé par les bactériologistes de tous les pays, et les cliniciens ont reconnu les services que la nouvelle méthode pouvait rendre pour le diagnostic souvent si épineux de la dothiénentérie.

L'étude de la réaction agglutinante ne nous a pas fourni seulement une méthode pour la pratique ; elle nous a donné au lit du malade une preuve éclatante de la spécificité du bacille d'Eberth jusque-là si contestée, et elle nous a permis de préciser avec plus d'exactitude les limites de la fièvre typhoïde, dans le groupe encore confus des fièvres continues. Enfin cette réaction si simple, si facile à mettre en évidence et dont l'intensité peut se chiffrer par la méthode des mensurations que nous avons proposée avec M. Sicard, nous a permis d'élaborer sur le terrain expérimental quelques points du problème encore si complexe de l'infection et de l'immunité.

Lorsque j'ai commencé mes recherches sur le sérodiagnostic, le phénomène de l'agglutination était déjà à l'étude depuis plusieurs années. Jusque-là, l'agglutination avait toujours été considérée comme une réaction n'apparaissant que chez les animaux immunisés, et cette conception empêchait de saisir la signification du phénomène pour le diagnostic des maladies.

En 1889, MM. Charrin et Roger avaient constaté le développement en amas du bacille pyocyanique dans le sérum pur d'animaux immunisés contre l'infection due à ce microbe.

Deux ans plus tard, en 1891, M. Metchnikoff étudia méthodiquement la question et fit des constatations analogues pour ce qui concerne le *Vibrio Metchnikovi* et le pneumocoque.

M. Bordet, en 1895, a montré que pour étudier l'action des sérums *in vitro* sur les microbes, il fallait, pour éviter toute erreur, employer des sérums dilués.

M. Gruber a indiqué comment, en suivant le procédé de Bordet, au

moyen des sérums dilués, provenant d'animaux immunisés, on pouvait faire rapidement la différenciation des diverses espèces de vibrions cholériques ou celle des bacilles typhiques et des colibacilles, mais pour lui l'agglutination était toujours une *réaction d'immunité* n'apparaissant qu'après la guérison.

J'ai montré que la réaction agglutinante était avant tout une réaction contemporaine de la période d'infection, qu'on pouvait la rencontrer au seuil même de la maladie; j'ai donné au phénomène une signification qu'on ne lui avait pas reconnue; j'ai fait sortir ainsi la question du laboratoire pour la faire pénétrer dans le domaine de la clinique, poursuivant une idée que nous avions émise, dès 1892, avec M. Chantemesse, à savoir que non seulement le sérum des convalescents, mais encore le sérum des typhoïdiques, au cours, et même au début de la maladie, possédait des propriétés spécifiques acquises du fait de l'infection.

Je me suis efforcé de montrer, par des preuves tirées de la clinique et de l'expérimentation, que les propriétés préventive, antitoxique, bactéricide, granulogène, agglutinante, coexistent souvent, mais peuvent être dissociées dans un même sérum. Nous verrons que les différentes qualités acquises par un sérum au cours de l'infection, bien quelles semblent parfois marcher de pair, jouissent entre elles d'une indépendance relative.

Après avoir proposé la méthode de sérodiagnostic et après avoir fixé les règles à suivre pour la recherche de la réaction agglutinante, nous avons entrepris avec M. Sicard une série de recherches sur la façon dont se comportait la substance agglutinante dans les diverses humeurs de l'organisme, sur sa résistance aux agents physiques et chimiques, et nous avons institué une série d'expériences pour essayer de jeter quelque lumière sur son origine et sa nature.

II

Le phénomène de l'agglutination et le critérium du sérodiagnostic. — Rien n'est plus saisissant, on le sait, que le phénomène de l'agglutination. Si l'on ajoute le sérum d'un typhique à une culture en bouillon de bacille d'Eberth, déjà après quelques heures on peut voir la culture perdre son trouble uniforme, devenir granuleuse et finir par se clarifier complètement.

Les microbes se sont amassés au fond du tube pour y former un précipité de petits grumeaux blanchâtres. Par agitation, ces grumeaux n'arrivent pas à se dissoudre complètement; ils laissent toujours un précipité nageant dans le liquide sous forme d'une très fine poussière.

Nous avons montré que l'étude de l'agglutination au microscope fournit un procédé plus simple parce qu'il dispense de la ponction aseptique de la veine, plus rapide et aussi plus précis parce qu'il permet d'évaluer presque extemporanément le pouvoir agglutinatif. Il suffit de piquer la pulpe d'un doigt avec la pointe d'une lancette. Le sérum doit naturellement être toujours recueilli aussi purement que possible, mais si des fautes d'asepsie ont été commises, il peut être conservé même impur, sans que le résultat de l'examen puisse en être troublé.

Le sang peut donc être adressé à un bactériologiste pour un sérodiagnostic, aussi facilement qu'un crachat de tuberculeux pour la recherche du bacille.

Si l'on place entre lame et lamelle une goutte du mélange d'une culture de bacilles d'Eberth et du sérum d'un typhique, on voit au microscope les bacilles, au préalable isolés et mobiles, se rapprocher rapidement les uns des autres pour former des centres agglutinatifs; ils constituent peu à peu des îlots plus ou moins compacts. Lorsque le pouvoir agglutinatif est intense, les bacilles se fondent par pression réciproque, au point de ne plus être isolables pour l'œil au centre de l'amas. Au bout d'une heure ou deux, on peut ne voir plus que des îlots d'agglutination.

Le sérum normal de l'homme même très peu dilué, est, en général, dénué de pouvoir agglutinatif pour les bacilles d'Eberth; il ne se prête que rarement à la formation instantanée d'amas véritables.

Cette réaction légère exercée normalement par certains sérums sur le bacille d'Eberth nous invitait à fixer un critérium permettant en clinique de poser le diagnostic à l'aide de la séroréaction.

Nous avons proposé de commencer toujours par mélanger le sérum suspect à une culture jeune, âgée de 24 heures, dans la proportion de 1 p. 10. Dans nombre de cas, si le sérum provient d'un typhique, on peut, presque instantanément ou au bout de quelques minutes, constater les amas microbiens caractéristiques. Pour conclure, il faut qu'aucun doute ne puisse subsister dans l'esprit et que très rapidement les amas soient très confluents et disposés sur tous les points de la préparation à la façon des îlots d'un archipel.

On procède ensuite immédiatement à la mensuration exacte du pouvoir agglutinatif. La séroréaction mérite, comme tout autre symptôme, d'être étudiée dans ses détails. Un bactériologiste convié à un examen de sérodiagnostic peut mesurer le pouvoir du sérum, comme un chimiste dose l'albumine d'une urine. Cette mensuration non seulement nous renseigne sur l'intensité de la réaction, mais nous force à étudier plus exactement le phénomène; elle ne doit surtout jamais être négligée dans les cas douteux où la réaction est faible; elle peut, dans ce cas, être nécessaire pour permettre d'affirmer le diagnostic.

Si le bactériologiste a peu de sérum à sa disposition, il peut à la rigueur se contenter d'une seconde dilution à 1 p. 50, laissée pendant deux heures entre lame et lamelle; elle sert de contre-épreuve à la première.

Il faut savoir que la limite inférieure du pouvoir agglutinatif chez un typhique peut dans quelques cas, relativement rares, osciller entre 1 p. 10 et 1 p. 50. Dans la pratique, ces faits doivent être encore considérés comme positifs.

La mensuration du pouvoir agglutinatif. — Pour pratiquer la mensuration du pouvoir agglutinatif, nous avons proposé un procédé très simple et très rapide, ne nécessitant aucun appareil spécial, pas même une pipette graduée. Il suffit de faire des dilutions successives avec des pipettes également calibrées, dites jumelles, que l'on fabrique facilement soi-même en étirant des tubes de verre et en brisant le milieu de l'effilure.

Nous avons cherché si l'étude comparée de la mensuration du pouvoir agglutinatif faite aux diverses périodes de la maladie ne nous permettrait pas de tirer des déductions intéressantes pour la pratique et la théorie; elle nous a fourni les enseignements suivants :

Le pouvoir agglutinatif présente des variations très grandes suivant les sujets et suivant les périodes de la maladie où on le recherche. Il peut ne pas s'élever chez un malade au delà de 1 p. 10 ou de 1 p. 30, il oscille souvent entre 1 p. 100 et 1 p. 1000, et peut atteindre parfois les chiffres énormes de 1 p. 5000, de 1 p. 8000 et de 1 p. 12000, comme nous en avons publié des exemples.

Les courbes du pouvoir agglutinatif que nous avons dressées chez une série de sujets depuis le début de la maladie jusqu'à la convalescence nous ont montré que son intensité ne saurait renseigner sur la forme et sur l'évolution ultérieure de la maladie.

Le pouvoir agglutinatif est parfois d'une intensité remarquable dès le début de la maladie. Chez un de nos malades, il était déjà de 1 p. 5000 au 5e jour de lit ; chez un autre, il était de 1 p. 11000 au 8e jour de lit.

La courbe du pouvoir agglutinatif suivie pendant toute la durée de la maladie a une évolution variable et imprévue d'un cas à l'autre. Tantôt le pouvoir agglutinatif est peu élevé au début et s'élève progressivement pendant la période d'état et pendant la période de déclin ; tantôt ce pouvoir reste durant tout le cours de l'affection ce qu'il était dès les premiers jours; tantôt il décroît pendant la période de déclin.

Dans plusieurs cas mortels, nous avons vu l'intensité du pouvoir agglutinatif diminuer considérablement avant la mort. Il y a là comme un phénomène de collapsus, les globules blancs n'arrivant plus à sécréter la substance agglutinante.

On observe parfois, d'un jour à l'autre, des variations inattendues du pouvoir agglutinatif. Dans un certain nombre de cas, on le voit s'élever brusquement et quelquefois d'une façon considérable, à la façon d'un phénomène critique, dans les derniers jours de la maladie, ou même dans les premiers temps de la convalescence.

L'étude et la mensuration du pouvoir agglutinatif, faite durant tout le cours de l'affection chez les mêmes sujets, nous apporte la preuve que la réaction agglutinante ne donne en rien la mesure de l'immunisation, dont elle est tout à fait indépendante.

Ainsi, dans plusieurs cas terminés par la guérison, nous avons assisté à la décroissance, en apparence paradoxale, du pouvoir agglutinatif depuis le début jusqu'à la fin de la maladie.

Chez certains sujets, nous avons vu le pouvoir agglutinatif, mesuré l'avant-veille de la rechute, s'élever à un taux qu'il n'avait jamais atteint lors de la première attaque. L'apparition de la rechute, deux jours après cette constatation, montre une fois de plus que l'immunisation de l'organisme n'a rien à faire avec la présence de la réaction agglutinante dans les humeurs.

Enfin, on sait que, par exception, l'agglutination peut manquer au cours de la fièvre typhoïde. Nous n'avons observé un tel fait qu'une fois sur 163 ; il s'agissait d'un cas à rechute. Jamais l'agglutination n'a pu être décelée dans le sang du malade. Un tel fait prouve à l'évidence que la réaction agglutinante n'a rien à faire avec l'immunité, puisqu'un sujet a pu guérir d'une double attaque de fièvre typhoïde, sans que son sérum ait jamais présenté la moindre agglutination.

Il semble que chaque typhique fournisse la réaction agglutinante à sa façon. L'infection impressionne nos humeurs et nos tissus; l'organisme fait le reste, suivant une véritable idiosyncrasie et il fournit une réaction plus ou moins précoce, plus ou moins intense, plus ou moins variable, plus ou moins tenace. C'est ici que l'invidualité reprend ses droits.

Époque d'apparition et de disparition de la réaction agglutinante. — L'époque d'apparition de la réaction agglutinante peut varier d'un sujet à l'autre.

Dans notre première statistique, nous l'avons constatée, dans six cas, dès le cinquième jour, mais nous disions que dans quelques cas nous l'avions observée plus tardivement. Chez deux malades, nous ne l'avions obtenue qu'au huitième jour; chez un autre, au dixième jour; chez un autre même, au vingt-deuxième jour. Ces apparitions tardives sont exceptionnelles.

En raison de cette possibilité d'une réaction retardée, j'ai toujours répété qu'un résultat négatif ne fournit qu'une probabilité contre le diagnostic de la fièvre typhoïde, surtout si la recherche a été faite dans les premiers jours de la maladie ; l'examen doit alors être répété les jours suivants. La probabilité est d'autant plus grande que l'examen est pratiqué à une époque plus avancée de la maladie.

De nombreux auteurs ont rapporté des cas où la réaction avait apparu avec précocité le quatrième, le troisième et même le deuxième jour de la fièvre.

Il est toujours malaisé de fixer exactement chez l'homme la date du début de la fièvre typhoïde, date qui est toujours plus ou moins conventionnelle, en raison des difficultés de l'observation clinique.

Récemment, nous avons pu, avec M. Digne, préciser rigoureusement le début de la maladie chez deux sujets ayant contracté la dothiénentérie à l'hôpital. Chez deux sujets, l'un atteint de neurasthénie syphilitique, l'autre convalescent de rhumatisme articulaire, la température continuait à être prise matin et soir, malgré l'apyrexie persistante. La première ascension thermique causée par la fièvre typhoïde commençante s'est donc trouvée exactement notée sur la courbe de température. L'agglutination fut cherchée chez l'un le deuxième jour, et chez l'autre le quajour. Dans les deux cas, la réaction était présente à cette date.

Nous avons suivi minutieusement, chez plusieurs sujets, la marche de la réaction durant les premiers mois de la convalescence.

Chez un malade, nous avons assisté à la disparition complète du phénomène au dix-huitième jour, chez l'autre au vingt-quatrième jour de la convalescence. Dans plusieurs observations, j'ai constaté l'état stationnaire de la réaction durant les premiers mois de la convalescence.

Dans les autres observations, nous avons assisté au contraire à la diminution progressive du pouvoir agglutinatif.

Nous avons recherché, de façon méthodique, la réaction agglutinative chez 40 sujets guéris de la fièvre typhoïde depuis un an au moins et 26 ans au plus. Chez 11 d'entre eux seulement nous avons trouvé une réaction forte ou légère. Chez un sujet guéri depuis huit ans, le pouvoir agglutinatif était encore de 1 pour 1000.

Ces faits nous montrent avec quels soins il faut, pour éviter une erreur de sérodiagnostic, établir l'anamnèse d'un individu suspect de dothiénentérie dont le sang donne la réaction agglutinante.

Lorsqu'on inocule à des cobayes une culture de bacilles d'Eberth, on voit, en général, la réaction apparaître après trois jours, comme l'ont signalé MM. Achard et Bensaude; mais dans certains cas, sans qu'on puisse en saisir la raison, elle est retardée; il nous est arrivé de ne pas encore la trouver au cinquième jour.

Dans nos expériences sur les cobayes, nous avons constaté des variations dans l'époque d'apparition de l'agglutination, suivant que ces animaux avaient été inoculés avec des cultures vivantes, avec des cultures stérilisées par la chaleur ou avec des cultures filtrées sur bougie de porcelaine.

Nous avons vu, avec M. Nobécourt, que chez certaines espèces animales, telles que la souris, l'inoculation de culture typhique confère l'immunité avant que la réaction agglutinante ait apparu dans le sang. Nous avons encore constaté que si l'on immunise des souris en leur injectant des urines filtrées de malades atteints de fièvre typhoïde, on n'arrive pas à conférer à ces animaux la réaction agglutinante, alors même qu'on les a inoculés pendant six semaines, par doses fractionnées, avec 25 centimètres cubes d'urine. Pourtant avec 4 centimètres cubes de cette urine inoculée en sept jours, comme l'a vu M. Bouchard, ils sont déjà immunisés.

Ces dernières expériences nous montrent que la défense contre l'infection typhique peut se faire sans que le sang ait acquis la propriété agglutinante; elles nous portent à penser que chez l'homme atteint de fièvre typhoïde, la dissociation des deux substances immunisante et agglutinogène peut se faire au sein de l'organisme, à travers le filtre rénal.

III

La réaction agglutinante sur les échantillons de bacilles typhiques de diverses provenances. — L'égalité presque complète des divers échantillons de bacilles d'Eberth vis-à-vis de la réaction agglutinante n'est pas un des points les moins intéressants de l'histoire de ce microbe. Elle nous prouve une fois de plus qu'il est peu de germes aussi rigoureusement spécifiques et dont les échantillons soient aussi constamment semblables à eux-mêmes. Le fait est intéressant à signaler si l'on songe qu'il y a peu d'années encore quelques bactériologistes voulaient identifier le bacille typhique et le colibacille.

Nous avons essayé la sensibilité de vingt-six échantillons européens ou exotiques de provenances les plus diverses, recueillis en Allemagne, en Italie, en Angleterre, en Afrique ou en Amérique, et nous n'avons jamais observé que de faibles différences. Tous ces échantillons, sans distinction, pouvaient servir au sérodiagnostic.

Tandis que la séroréaction nous montre, à quelques nuances près, avec quelle régularité saisissante un même sérum typhique impressionne les divers échantillons de bacilles d'Eberth, nous verrons avec quelle netteté elle nous permet de distinguer, malgré leur aspect de similitude, les différents échantillons de colibacilles recueillis chez l'homme sain ou malade, et comment elle nous indique, chiffres en main, la différence qui sépare les bacilles d'espèces les plus voisines ressortissant au groupe des paracolibacilles. Nous avons vu d'autre part, avec M. Nobécourt, que le sérum d'un animal inoculé avec des vibrions cholériques présentait un pouvoir agglutinatif très différent pour des échantillons provenant d'épidémies européennes ou d'épidémies indiennes.

La spécificité de la réaction agglutinante. — Le bacille d'Eberth est-il le seul microbe agglutinable par un sérum typhique ? D'autre part, le bacille d'Eberth ne peut-il être agglutiné que par un sérum typhique? Cette double proposition résume toute la question de la spécificité de

la réaction agglutinante. Dire qu'un même sérum agglutine ou n'agglutine pas deux microbes d'espèces voisines est une expression incomplète. L'agglutination a ses règles que nous nous sommes efforcés de fixer.

La proportion de la dilution du sérum dans le bouillon est l'élément indispensable à préciser.

Nous avons pris à tâche, avec M. Nobécourt, d'étudier l'action que divers sérums typhiques doués de propriétés agglutinatives différentes pour le bacille d'Eberth présentent pour un paracolibacille d'un type très voisin. Nous avons obtenu les résultats suivants.

Tous les sérums dont le pouvoir était inférieur 1 p. 1000 pour le bacille d'Eberth étaient sans action sur notre paracolibacille.

Un sérum typhique humain agglutinatif à 1 p. 1000 pour le bacille typhique l'était à 1 p. 50 pour notre paracolibacille thyroïdien. Le pouvoir de ce sérum pour le bacille d'Eberth étant tombé à 1 p. 80, il s'abaissa à 1 p. 5 pour notre paracolibacille.

Un sérum typhique humain agglutinatif à 1 p. 8000 pour le bacille d'Eberth agglutinait notre microbe à 1 p. 400.

Un sérum d'âne agglutinatif à 1 p. 45000 pour le bacille typhique agglutinait notre microbe à 1 p. 700.

Cette propriété agglutinative d'emprunt qu'un sérum très puissant acquiert pour un organisme voisin de son microbe pathogène est importante à bien connaître.

Le bactériologiste qui cherche à employer la réaction agglutinante d'un sérum spécifique pour le diagnostic microbiologique doit savoir que l'action agglutinante de ce sérum n'est pas limitée rigoureusement au microbe infectant, qu'elle peut s'exercer, mais à des degrés différents, sur les espèces voisines. Depuis nos recherches, les auteurs allemands ont repris l'étude de ce fait sous le nom d'*agglutination de groupe*. Ce fait, loin de toucher à la spécificité de la réaction agglutinante, est pour elle un argument nouveau, car un sérum typhique doué d'une puissante action agglutinative impressionne différemment le bacille typhique ou les bacilles voisins.

Lorsque, sous l'influence d'une infection, le sérum d'un animal devient agglutinant pour le microbe infectant, cette action agglutinante ainsi acquise, est spécifique pour ce microbe, dans toute l'acception du mot, comme est spécifique l'immunité acquise. Le microbe inoculé a impressionné de telle façon le sérum de l'animal injecté, que ce sérum mis en présence d'un microbe de même espèce, reconnaît ce microbe et

témoigne de sa spécificité par la réaction agglutinante. Par contre, il reste en général sans action sur les microbes d'espèce éloignée.

Bien plus, le sérum est tellement marqué au sceau du microbe infectant, que mis en présence d'espèces voisines appartenant au même groupe familial, il trahit leur communauté de race par une réaction agglutinante qui semble parfois presque proportionnelle à leur degré de parenté.

La spécificité de la réaction agglutinante est même telle qu'avec M. Sicard et avec M. Nobécourt nous avons pu, par inoculations successives de culture de bacilles typhiques, de vibrions cholériques, de colibacilles, de pneumobacilles, de *proteus*, faire apparaître dans le sérum du même animal tout une superposition de propriétés agglutinatives correspondant à chacun des microbes inoculés.

Lorsque des infections disparates se superposent chez le même individu, chacune d'elles impressionne les humeurs de l'organisme, pour son propre compte, à son heure, sans se laisser influencer par l'infection qui lui est associée. L'expérimentateur peut ainsi retrouver dans le sérum la marque de chacune de ces infections.

IV

La réaction agglutinante avec le sang desséché. — Nous avons montré que le sérum ou que le sang d'un typhique peut conserver ses propriétés agglutinatives même après plusieurs mois de dessiccation.

Cette persistance de la propriété agglutinante peut être utilisée en hygiène publique et en médecine légale. Le conseil d'hygiène du Canada a organisé un service public de sérodiagnostic par le sang desséché; il se fait envoyer à son laboratoire des gouttes de sang suspect desséchées sur papier.

Il est intéressant de constater qu'avec une goutte de sang desséché on peut, dans le temps et dans l'espace, établir l'existence d'une fièvre typhoïde présente ou passée.

La réaction agglutinante par les bacilles morts et sur les cultures filtrées. — Le fait que les bacilles morts peuvent conserver la propriété de se laisser agglutiner par un sérum spécifique est, au point de vue

théorique, un des points les plus curieux de l'histoire de la réaction agglutinante. Déjà M. Bordet avait vu que des vibrions cholériques tués par les vapeurs de chloroforme peuvent encore présenter le phénomène de l'agglomération, et nous avons montré que des bacilles typhiques tués par la chaleur ou par l'action d'une substance antiseptique restaient agglutinables.

Certains agents antiseptiques, en tuant les bacilles, brutalisent moins le protoplasma que la chaleur, et laissent les cadavres microbiens très sensibles à l'action du sérum.

Le formol nous a paru, au point de vue pratique, l'agent le plus utilisable, supérieur même aux essences.

Les bacilles sont tués, mais restent comme embaumés, fixés dans l'état où l'antiseptique les a surpris, et conservent presque intégralement toute leur sensibilité à la réaction agglutinante.

On peut conserver des cultures traitées au formol comme on conserve un réactif chimique. On peut toujours avec elles obtenir un résultat immédiat.

Nous avons ainsi montré que le phénomène de l'agglutination n'est pas une réaction vitale de la part des microbes agglomérés; il paraît être plutôt le résultat d'une réaction passive de la part de leur substance protoplasmique.

M. R. Kraus a fait voir ensuite que les cultures filtrées à travers la bougie de porcelaine pouvaient encore donner le phénomène de l'agglutination par l'addition de sérums actifs. M. Charles Nicolle a vu que les flocons de cette substance agglutinable, formés dans la culture filtrée et additionnée de sérum, donnaient l'illusion de microbes accolés.

Nous avons repris ces dernières expériences et nous avons montré que le taux agglutinatif ne s'est jamais montré très élevé et n'est nullement proportionnel au pouvoir agglutinatif sur les corps bacillaires. Ainsi un sérum expérimental qui agglutinait les bacilles vivants ou morts à 1 p. 20000, n'agglutinait une culture filtrée que dans la proportion de 1 p. 10.

Nous avons constaté, comme M. Nicolle, que l'addition d'un corps inerte, comme la poudre de talc, hâtait la production du phénomène, mais jamais nous n'avons pu par ce procédé révéler un pouvoir agglutinatif plus intense.

Dans des cultures typhiques filtrées, nous avons émulsionné certains échantillons de bacilles de Friedlander ou de bacilles du rhinosclérome,

non agglutinables par nos sérums en expérience. A ces émulsions nous avons ajouté divers sérums typhiques sans jamais constater à aucun moment d'agglutination à 1/10.

La présence d'un corps bacillaire quelconque est donc incapable d'augmenter la puissance d'agglomération; ce qu'il faut, c'est le corps bacillaire spécifique, qui recèle toujours la plus grande partie de matière agglutinable et possède seul une sensibilité très marquée vis-à-vis des dilutions très étendues de certains sérums. Il y a là une sorte de dissociation entre le mode d'agglutination de la substance diffusée et le mode d'agglutination du corps bacillaire spécifique.

Ce n'est pas, en tous cas, une des particularités les moins intéressantes du phénomène de l'agglutination que de voir naître du conflit de deux liquides limpides, culture filtrée et sérum, un précipité qui va jusqu'à donner, au microscope, l'illusion de la matière vivante.

V

La réaction agglutinante dans les diverses humeurs de l'économie. — Nous avons établi en divers mémoires que le sang est l'humeur de l'économie qui possède au maximum le pouvoir d'agglutiner, il est comme la réserve des substances agglutinantes; il en est peut-être le générateur. Des mesures précises nous ont montré que son plasma avait un pouvoir agglutinatif un peu plus élevé que le sérum.

Les diverses membranes de l'organisme laissent diffuser plus au moins aisément la matière agglutinante contenue dans le plasma sanguin.

Nous avons recherché la présence de la propriété agglutinante dans diverses humeurs et nous avons comparé leur puissance agglomérante à celle du sérum sanguin.

Avec l'urine, la réaction ne se fait que d'une façon inconstante; elle apparaît et disparaît d'un jour à l'autre, presque d'une heure à l'autre, sans qu'on puisse saisir la raison de ces variations. Le pouvoir agglutinatif de l'urine, quand il existe, est toujours très faible.

La réaction agglutinante s'observe toujours très intense dans la sérosité des vésicatoires, mais là il s'agit du plasma sanguin presque en nature.

MM. Achard et Bensaude, puis MM Thiercelin et Lenoble ont obtenu une réaction très marquée avec le lait de nourrices atteintes de fièvre typhoïde. Nous avons constaté que chez une chèvre le pouvoir agglutinatif du lait était de 1 p. 400, alors que celui du sérum était de 1 p. 6 000.

Avec le liquide d'œdème et avec la sérosité du pus d'un âne fortement immunisé, nous avons obtenu une agglutination puissante. Ce pus fourmillait de bacilles d'Eberth. La présence de bacilles d'Eberth dans un liquide ne suffit donc pas, comme on l'avait pensé, à lui enlever son pouvoir agglutinant.

Nous avons encore obtenu la réaction avec les sérosités péricardique, péritonéale et pleurale, et avec la bile.

Dans le liquide céphalo-rachidien, nous n'avons jamais constaté la substance agglutinante.

Avec les larmes et l'humeur aqueuse, nous avons pu, dans un certain nombre de cas, produire le phénomène de l'agglutination. Chez un certain nombre de sujets, la sécrétion n'existait pas dans les larmes provoquées tandis qu'elle était apparente dans les larmes naturelles.

D'une façon générale, la présence de la substance agglutinante dans les diverses humeurs d'un typhique dépend avant tout de l'intensité du pouvoir agglutinatif du plasma sanguin.

Transfert de l'agglutination de la mère au fœtus. — Agglutination active et agglutination passive. — Nous avons montré que la réaction agglutinante pouvait passer de la mère au fœtus, mais le transfert est incomplet et, en général, inconstant.

C'est là un fait plein d'intérêt qui nous montre comment une qualité acquise par l'organisme maternel au cours de l'infection, peut être transmise par la mère à ses descendants.

Dans nombre de cas, l'organisme conserve peu de temps la propriété ainsi transmise, parce que souvent cette agglutination ainsi transférée au rejeton n'est qu'une agglutination passive, élaborée par la mère.

L'agglutination dite active ou passive peut être comparée à ce qu'Ehrlich a appelé l'immunité active et l'immunité passive.

L'agglutination active est celle qui est conférée par l'inoculation des bacilles d'Eberth ; elle peut persister pendant de longs mois.

L'agglutination passive est celle qui est transmise tout élaborée, par inoculation à un animal d'un sérum déjà très puissamment agglutinatif, comme l'immunité passive est transmise par l'inoculation d'un

sérum doué de propriétés préventives. Ainsi l'inoculation de sérum antidiphtérique à des enfants sains leur donne l'immunité passive.

M. Bordet avait vu que l'injection d'un sérum cholérique préventif puissant conférait au sang de l'animal une action agglutinative faible. Les choses se passaient comme si la quantité de sérum inoculée avait été diluée dans la masse totale du sang.

En inoculant dans le tissu cellulaire des cobayes dix gouttes du sérum d'un animal dont le pouvoir agglutinatif était de 1 p. 30000, nous avons vu apparaître la réaction dans le sérum au bout d'une demi-heure. Le pouvoir agglutinatif était alors de 1 p. 10. Ce pouvoir, mesuré de 2 heures en 2 heures, atteignit au bout de 10 heures son maximum, qui ne dépassa pas 1 p. 250. Ce pouvoir mesuré les jours suivants s'abaissa rapidement à 1 p. 80, 1 p. 50, 1 p. 10, et dix jours après l'inoculation, le sérum n'était plus agglutinatif.

Il en est de l'agglutination passive comme de l'immunité passive : elle s'installe vite, mais ne dure pas.

Absorption de la substance agglutinante par le tube digestif et sa transmission par l'allaitement. — Il était intéressant de rechercher si la substance agglutinante pouvait être absorbée par les voies digestives, et si elle pouvait être transmise par l'allaitement. On sait qu'Ehrlich a montré que les antitoxines de la ricine, de l'abrine et du tétanos pouvaient être transférées par l'allaitement aux petits des souris. Cet expérimentateur avait déduit de ce fait que, dans la genèse de l'immunité héréditaire, l'immunisation par l'allaitement devait jouer un rôle plus considérable que la saturation fœtale. M. Vaillard a démontré que si les observations faites par Ehrlich sur la souris étaient exactes, elle ne sauraient avoir une portée générale; il a prouvé en effet, par des expériences minutieuses, que, chez le lapin comme chez le cobaye, l'allaitement par une femelle immunisée contre le tétanos ne conférait aucune résistance appréciable aux petits issus d'une mère normale.

Nous avons étudié jour par jour le phénomène du transfert à l'aide de l'agglutination, qui se laisse mesurer quotidiennement avec la précision que l'on sait.

Nos expériences démontrent, que chez la souris, la substance agglutinante se comporte comme l'antitoxine.

On obtient les résultats les plus saisissants en inoculant une souris qui vient de mettre bas avec un sérum puissamment agglomérant, et en lui

transmettant ainsi une agglutination passive. L'exemple suivant nous en fournira la preuve.

Une souris de 25 grammes est inoculée sous la peau, à partir du jour ou elle a mis bas, avec un sérum d'âne d'un pouvoir agglutinatif de 1 p. 43000. Elle reçoit, par doses fractionnées, 10 centimètres cubes de sérum dans l'espace de 25 jours. Elle supporte parfaitement ce traitement, et les petits se développent normalement. La puissance agglutinative du sérum de la mère dépasse, à certains jours, 1 p. 1 000; elle oscille, en général, entre 1 p. 700 et 1 p. 1000. Cette puissance fléchit rapidement si l'on néglige de faire, durant quelques jours, l'inoculation d'entretien; ainsi, pendant la durée du traitement, le pouvoir agglutinatif tomba un jour à 1 p. 300, parce que l'animal n'avait pas été injecté depuis quatre jours.

Le sang des petits, examiné trois jours après le début de l'expérience, était déjà agglutinatif. Cette mère avait, à ce moment, reçu, en deux fois, environ 1cc 1/2 de sérum. Le rapport entre le pouvoir agglutinatif du sang de la mère et des enfants varie suivant l'époque où on le mesure. Treize jours après sa naissance, une souris-fille présentait un pouvoir agglutinatif qui était environ la moitié de celui de la mère. Cinq jours plus tard, le pouvoir du sang de la mère était de 1 p. 800, celui de la fille de 1 p. 250. A partir de ce moment, nous avons isolé cette souris-fille : trois jours plus tard, son sérum ne mesurait plus que 1 p. 100; et huit jours après, un nouvel examen ne permettait plus de déceler de réaction. L'agglutination conférée par l'allaitement est donc une agglutination passive qui ne persiste que peu de temps.

Le pouvoir agglutinatif peut présenter des variations chez les individus de la même portée soumis au même allaitement. Ce pouvoir, mesuré chez quatre petits, le vingtième jour de leur naissance, était chez l'un de 1 p. 190, chez deux autres de 1 p. 250, chez un autre enfin de 1 p. 200.

En nous plaçant dans des conditions identiques, nous n'avons pas pu constater le transfert par l'allaitement chez d'autres espèces telles que le chat et le cobaye.

D'autre part, notre garçon de laboratoire qui, pendant trois semaines, avait chaque jour absorbé un demi-litre de lait de chèvre présentant un pouvoir agglutinatif élevé, n'a eu à aucun moment un sang capable de fournir la réaction agglutinante.

VI

Origine et nature de la substance agglutinante. — Ce sont les leucocytes qui déversent la substance agglutinante dans le sang circulant. Aussi le plasma diffusé au sein de l'organisme, séparé des éléments figurés du sang, peut contenir en partie la substance agglutinante qu'il a déjà reçue des globules blancs. C'est ainsi qu'un liquide comme l'œdème, très pauvre en leucocytes, ou même des liquides privés de leucocytes, comme les larmes ou l'humeur aqueuse, peuvent posséder, nous l'avons montré, la réaction agglutinante.

Nous avons montré que les leucocytes en dehors de l'organisme ne dégagent plus la substance agglutinante. MM. Achard et Bensaude sont arrivés de leur côté à la même conclusion.

Nous avons montré que le sérum ou les humeurs perdent totalement ou en partie leur pouvoir agglutinatif en passant par la bougie de porcelaine. Or, de toutes les parties constitutives des humeurs, les matières albuminoïdes sont les mieux arrêtées au passage.

D'autre part, nous avons montré que les substances albuminoïdes précipitées de leurs solutions retiennent la substance agglutinante, comme elles retiennent une teinture, et l'abandonnent à nouveau dans leur solution. Les antitoxines sont, on le sait, fixées de la même façon sur les précipités.

Il résulte de ces expériences que la substance agglutinante est ou bien une substance albuminoïde, ou une substance entraînée dans les humeurs à la faveur des substances albuminoïdes en solution.

Résistance de la substance agglutinante. — La substance agglutinante est douée d'une très grande résistance. Nous avons conservé pendant plusieurs mois, à l'état de pureté, des sérums typhiques, dont le pouvoir agglutinatif restait sensiblement constant.

Les impuretés développées dans le sérum ne lui enlèvent pas ses qualités agglutinantes.

La substance agglutinante résiste à une température relativement élevée. M. Hayem a montré qu'une exposition à 60° n'enlevait pas au sérum ses propriétés agglomérantes.

Le lait, liquide qui ne coagule pas à la chaleur, se prête mieux que le sérum à l'étude de l'action exercée par les hautes températures sur le pouvoir agglutinatif. Le lait d'une chèvre inoculée depuis trois semaines avec du bacille d'Eberth avait un pouvoir agglutinatif qui commençait à diminuer progressivement à partir de 66° et se perdait après dix minutes de séjour à 75°. Ce lait fut examiné de nouveau après que l'animal eut été soumis pendant quatre mois à des inoculations successives. Le pouvoir agglutinatif de ce lait était alors augmenté et s'élevait à 1 p. 400. Après dix minutes de séjour à 75°, son pouvoir agglutinatif était alors très atténué, mais non complètement perdu. Par contre, ce lait chauffé à 80°, puis mélangé à parties égales avec une culture de bacilles d'Eberth, ne déterminait pas la moindre agglutination, même après plusieurs heures de contact.

Influence de l'organisme sur la production de la substance agglutinante. — L'agglutination chez quelques animaux à sang froid. — Nous avons expérimenté sur des animaux à sang froid pour essayer de fixer les températures extrêmes auxquelles un organisme peut fournir la réaction agglutinante.

C'est en exposant les animaux à une température constante comprise entre 27 et 33 degrés que nous avons obtenu l'agglutination la plus rapide et la plus puissante après inoculation de cultures en bouillons ou de cultures sur gélose délayées. A 37 degrés, l'agglutination est peut-être un peu moins facile, après inoculation de cultures vivantes ; elle est, au contraire, au moins aussi facile, et peut-être un peu plus rapide, après inoculation de toxine.

Les humeurs des grenouilles laissées pendant 20 jours à la température de 12° n'avaient pas encore acquis la propriété d'agglutiner.

On voit combien sont variées les températures auxquelles un organisme peut fabriquer la substance agglutinante, surtout si l'on songe que nous avons obtenu le phénomène chez des pigeons et des poules, c'est-à-dire chez des animaux dont la température atteint 42 degrés. Chez ces derniers animaux, l'agglutination est assez lente à se produire.

Les faits que nous avons rapportés montrent encore qu'en modifiant la température d'un organisme, c'est-à-dire en modifiant chez lui les conditions de l'infection, on modifie du même coup la production de la substance agglutinante.

Les faits suivants vont nous prouver comment l'organisme animal,

suivant les espèces, peut être plus ou moins apte à fabriquer l'une des substances acquises par les tumeurs du fait de l'infection.

La tortue des marais est, comme l'a montré M. Metchnikoff, insensible à l'inoculation de quantités très grandes de toxine tétanique, qu'elle conserve pendant des mois à des températures élevées sans produire d'antitoxine. Nos expériences nous ont montré que son organisme, par contre, est apte à produire la substance agglutinante. Nous l'avons vue apparaître après 15 jours, en injectant des cultures vivantes ou des toxines typhiques à des tortues placées à la température de 30 ou 37 degrés.

M. Metchnikoff a montré encore que, chez les crocodiles, la propriété de produire l'antitoxine est plus développée que chez les êtres les plus élevés, tels que les mammifères. Il a vu chez des caïmans l'antitoxine apparaître déjà 24 heures après l'inoculation d'une forte dose de toxine tétanique.

Nos expériences ont montré que les crocodiles n'ont pas une telle aptitude à fabriquer la substance agglutinante. Grâce à la libéralité de M. Metchnikoff, nous avons pu étudier le phénomène de l'agglutination chez ces animaux. Chez l'un d'eux, malgré l'inoculation de 40 centimètres cubes de cultures typhiques, nous n'avons noté d'agglutination manifeste qu'après 18 jours.

On sait que le sérum normal de certains animaux agglutine faiblement le bacille d'Eberth ainsi que le colibacille et diverses autres bactéries. Le sérum normal de l'homme est, nous l'avons vu, dénué, en général, de tout pouvoir agglutinatif pour le bacille d'Eberth, même après dilution dans la proportion de 1 p. 5. C. Fränkel a émis l'hypothèse que la réaction agglutinante acquise n'est que l'exagération de cette réaction légère et normale présentée par certaines espèces. C'est là une question difficile à résoudre. Nous avons constaté qu'un animal, comme la tortue, qui agglutine normalement à un taux relativement élevé, présente le phénomène de l'agglutination acquise bien plus tardivement que le cobaye, dont le sérum normal ne possède qu'une propriété agglutinative des plus minimes.

La grenouille est un animal dont l'organisme peut recéler pendant plusieurs semaines les bacilles typhiques qu'on lui a inoculés. Chez ces animaux, nous avons retrouvé des bacilles 35 et 40 jours après la dernière inoculation. Le pouvoir agglutinatif oscillait entre 1 p. 500 et 1 p. 1000. Après ce long séjour, en un milieu si puissamment agglutinatif, les

bacilles avaient conservé toute leur virulence. Ils tuaient les souris aux mêmes doses qu'avant leur passage dans la grenouille.

Ces faits nous enseignent bien que la propriété antitoxique, comme la propriété bactéricide *in vitro*, la propriété préventive, la propriété granulogène, peuvent être, dans un même sérum, indépendantes de la propriété agglutinante.

VII

En résumé, après avoir proposé la méthode de sérodiagnostic, nous avons étudié dans ses détails le phénomène de l'agglutination ; nous avons montré son utilité et sa portée en clinique et en nosographie.

Ayant en mains cette réaction si précise, si exactement mesurable, si facile à provoquer dans la série animale, nous avons étudié, grâce à elle, quelques parties du mécanisme qui préside à l'apparition des qualités humorales acquises par l'organisme du fait de l'infection.



LE CYTODIAGNOSTIC

LE CYTODIAGNOSTIC

Applications cliniquss de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plévre (pleurésies tuberculeuses). En collaboration avec M. Ravaut. *Société de Biologie*, 30 juin 1900, p. 648.

Applications cliniques ds l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plévrs (pleurésies mécaniques). En collaboration avec M. Ravaut. *Société de Biologie*, 30 juin 1900, p. 651.

Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (plsurésies infectieuses aigués). En collaboration avec M. Ravaut. *Société de Biologie*, 30 juin 1900, p. 653.

Cytologie de la sérosité des synoviales au cours du rhumatisme articulaire aigu. *XIIIe Congrès international, Paris* 1900. *Semaine médicale*, 1900, p. 285.

Cytodiagnostic de la méningits tuberculeuss (recherches cliniques). En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société de Biologie*, 13 octobre 1900, p. 838.

Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuss (recherchee expérimentales et conclusions généralee). En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société de Biologie*, 13 octobre 1900, p. 840.

Recherches histologiques sur le liquide das pleurésies expérimentales. En collaboration avec M. Ravaut. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1118.

Recherches histologiquas eur le liquide des hydrocèles. En collaboration avec M. Ravaut. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1117.

A propos du cytodiagnostic des hydrocèles. *Société de Biologie*, 5 janvier 1901, p. 8.

A propos du cytodiagnostic des méningites. *Société de Biologie*, 5 janvier 1901, p. 12.

Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques proceseus méningés chroniques (paralysie générale et tabes). En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 janvier 1901, p. 31.

A propos de la cytologie du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 mars 1901, p. 262.

A propos de la cytologie du liquide céphalo-rachidien dans la méningite cérébro-spinale ambulatoire curable. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 avril 1901, p. 374.

A propos de la technique de la ponctiou lombaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juin 1901, p. 578.

A propos du cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1902, p. 32.

Présence d'un pigment dérivé dans le liquide céphalo-rachidien au cours des ictères chroniquee. En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 février 1902, p. 159.

Cytologie du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1902, p. 118.

Digestion intracellulaire de spermatozoïdes dans un cas d'hydrocèle. En collaboration avec M. Ravaut. *Bulletin de la Société anatomique*, 6 juin 1902.

Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours dee poussées congeetives de la paralysie générale. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 juillet 1902, p. 704.

Sur l'évolution et le rôle phagocytaire de la cellule endothéliale dans lee épanchements des séreusee. En collaboration avec MM. Ravaut et Dopter. *Société de Biologie*, 19 juillet 1902, p. 1005.

Le signe d'Argyll-Robertson et la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 juillet 1902, p. 825.

A propos de la paralysie faciale à la période secondaire de la syphilis. — Lymphocytose considérable du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 novembre 1902, p. 994.

A propos du cytodiagnostic du tabes. En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Revue neurologique*, 30 mars 1903.

Lymphocytose méningée dans l'hémiplégie eyphilitique. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 mai 1903, p. 351.

I

On sait qu'au sein des épanchements séro-fibrineux les plus limpides en apparence flottent toujours quelques globules blancs et parfois quelques cellules endothéliales, mêlés souvent à des globules rouges en plus ou moins grand nombre. Nous avons essayé de montrer, en différents mémoires, que la proportion relative de ces divers éléments varie avec les causes qui ont occasionné l'irritation de la séreuse. Ces quelques cellules ne tombent pas, au hasard, des parois d'une plèvre ou d'une méninge. Leur présence est toujours commandée par les lésions de ces membranes, et leur nature est, dans nombre de cas, prévue par les lois de la phagocytose de Metchnikoff. Elles sont les témoins variables de la lutte mouvementée soutenue par la séreuse irritée, et nous prouvent, une fois de plus, au lit du malade, combien les réactions histologiques opposées par les tissus lésés diffèrent avec la nature des agents provocateurs.

La formule cellulaire des épanchements séro-fibrineux n'a pas seulement un intérêt au point de vue de la pathologie générale; en raison même de ses variations, son étude a pour la pratique une importance qu'on ne saurait méconnaître.

Nul n'ignore, en effet, qu'il est des cas où l'observation clinique est incapable de préciser l'origine d'un épanchement séro-fibrineux. L'analyse chimique du liquide, toujours laborieuse, ne fournit en général que des indications incertaines, et l'analyse bactériologique n'apporte que rarement les renseignements précis et immédiats dont bénéficie chaque jour, au lit du malade, l'étude des pleurésies purulentes.

C'est dans ces cas que l'examen cytologique, rendu si facile par les procédés de différenciation de Hayem et de Ehrlich, peut fournir au diagnostic des renseignements décisifs. Il y a là, comme nous avons essayé de l'établir avec M. Ravaut, les éléments d'un véritable *cytodiagnostic*. Nos premières recherches avaient porté d'abord sur le liquide séro-fibrineux des pleurésies, puis sur celui des synovites et des hydrocèles. Nous les avons étendues ensuite, avec MM. Sicard et Ravaut, à l'étude du liquide céphalo-rachidien.

Nous passerons successivement en revue la cytologie des épanchements séro-fibrineux de la plèvre, des synovites, des hydrocèles.

La formule cellulaire des épanchements péritonéaux, d'une interprétation délicate, est encore à l'étude et n'a fourni jusqu'à présent que des résultats incertains. Nous étudierons enfin en détail la cytologie du liquide céphalo-rachidien, qui fournit au clinicien de précieux renseignements.

Avant la publication de nos premières recherches, seul l'épanchement des pleurésies cancéreuses avait fait l'objet d'études entreprises dans un but de diagnostic et basées sur la présence de cellules néoplasiques.

M. Dieulafoy, d'autre part, avait proposé la numération des hématies et avait montré qu'un liquide séro-fibrineux pouvait être considéré comme histologiquement hémorrhagique quand il renfermait au moins 4000 globules rouges. Ehrlich, Quincke, Grawitz, Fraenkel, Riedel, Rosenbach, Korczyriski, Wernicki et Winiarski avaient constaté que les liquides pleuraux séro-fibrineux pouvaient contenir de nombreux lymphocytes, des polynucléaires, et des cellules endothéliales. Nous avons montré que la formule cellulaire peut varier suivant la nature d'une pleurésie séro-fibrineuse. C'est cette notion qui nous a conduits au cytodiagnostic.

II

CYTODIAGNOSTIC DES ÉPANCHEMENTS SÉRO-FIBRINEUX

Cytologie des pleurésies séro-fibrineuses. — Nous avons commencé par fixer les règles de la technique. Il suffit de recueillir quelques centimètres cubes de liquide. Après avoir défibriné, décanté, puis centrifugé, on étale le culot sur lames, on fixe à l'alcool-éther, puis on colore.

Les traits essentiels de la formule cytologique sont les mêmes que si l'on centrifuge le liquide avant la coagulation, c'est-à-dire immédiatement après la prise, condition d'ailleurs le plus souvent impossible à réaliser dans la pratique.

Le liquide de chaque épanchement a toujours été éprouvé au point de vue de sa virulence tuberculeuse par inoculation massive à dose de 20 et 30 centimètres cubes dans le péritoine des cobayes.

Nous allons rappeler les principales variations que nous avons notées dans la formule leucocytaire, suivant la nature de l'épanchement.

Pleuro-tuberculose primitive. — C'est le nom donné par M. Landouzy à l'ancienne pleurésie dite idiopathique ou *a frigore* dont il a montré la

nature tuberculeuse. C'est la pleurésie presque constamment observée en clinique.

Nous avons établi que cette variété d'épanchement était caractérisée, dans sa période d'état, par la présence presque exclusive de lymphocytes mêlés à un nombre plus ou moins considérable de globules rouges. De loin en loin, on aperçoit une grosse cellule uninucléée, isolée, se colorant

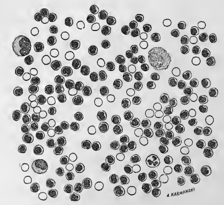


Fig. 1. — Formule cytologique d'un cas de pleuro-tuberculose (ancienne pleurésie dite essentielle). On voit la présence presque exclusive des lymphocytes.

mal, parfois réduite à une masse amorphe ; on ne saurait dire s'il s'agit d'un gros mononucléaire ou d'une cellule endothéliale isolée (figure 1).

L'étude de la formule cytologique permet, dans certains cas de pleuro-tuberculose primitive suivis depuis les premiers jours, de distinguer au lit du malade deux périodes dans l'évolution de l'épanchement. C'est là un des points les plus intéressants du cytodiagnostic des épanchements pleuraux. La première de ces périodes est antérieure à la constitution de la néo-membrane et ne se prolonge pas au delà des tout premiers jours ; on peut pendant sa durée percevoir au milieu des lymphocytes un certain nombre de polynucléaires, de gros éléments uninucléés et quelques couples très rares de cellules endothéliales. La seconde période est

caractérisée par la présence presque exclusive de lymphocytes. Comme on n'est guère appelé à ponctionner l'épanchement qu'à ce moment, c'est presque toujours la formule lymphocytique qui est constatée.

La cytologie nous permet ainsi de préciser au lit du malade l'évolution anatomique de la pleuro-tuberculose.

Pleurésies aseptiques sans néo-membrane des brightiques ou des cardiaques. — Nous avons montré que ces épanchements sont caracté-

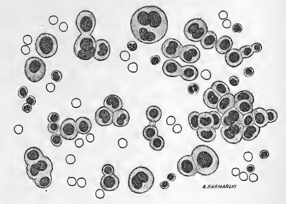


Fig. 2. — Formule cytologique d'une pleurésie aseptique chez un brightique. Cette formule est caractérisée par la présence de grands placards endothéliaux.

risés par la présence de placards endothéliaux résultant parfois du groupement de huit à dix cellules, desquamées en lambeau. Elles forment alors une masse à contour polycyclique ; chaque élément s'y distingue par son noyau, mais ses limites sont impossibles à discerner par les procédés de coloration usuelle. Les cellules endothéliales apparaissent souvent isolées et parfois soudées deux par deux (figure 2).

Les placards sont très confluents, lorsque l'épanchement est jeune ; ils diminuent de nombre au fur et à mesure que l'épanchement vieillit et peuvent être encadrés alors par des lymphocytes ou des polynucléaires.

On ne saurait trop insister sur l'importance des placards endothé-

liaux, même peu nombreux, persistant dans un épanchement à évolution lente et insidieuse. Leur présence suffit en clinique à faire penser qu'un épanchement, riche en polynucléaires ou même en lymphocytes, survenu chez un cardiaque, n'est pas d'origine tuberculeuse.

Ces pleurésies, surtout chez les cardiaques, n'ont pas toujours une évolution régulière et uniforme : des incidents divers peuvent déterminer dans le poumon des congestions et des infarctus, qui, retentissant sur la plèvre, détermineront des modifications de la formule cytologique. Aux cellules endothéliales et aux lymphocytes se surajoute alors un nouvel élément, le polynucléaire, comme l'ont montré MM. Barjon et Cade, et comme nous l'avons constaté nous-même dans plusieurs cas. Lorsque la congestion est peu intense, les polynucléaires sont peu nombreux, mais au fur et à mesure qu'elle augmente, la quantité de ces derniers devient plus considérable. Les pleurésies déterminées par des infarctus pulmonaires sont les plus riches en ces éléments.

La présence des polynucléaires trahit alors l'état congestif de la plèvre consécutif à l'inflammation du poumon sous-jacent; elle est due à une poussée diapédétique à travers les vaisseaux. L'examen cytologique du liquide traduit ainsi l'état anatomique et de la plèvre et du poumon.

Pleurésies septiques. — Les pleurésies pneumococciques en représentent le type. Le liquide de ces pleurésies est caractérisé avant tout par la présence de polynucléaires neutrophiles en abondance.

Les cellules endothéliales que l'on peut observer dans ces épanchements, à leur début seulement, s'altèrent vite, se séparent les unes des autres et prennent rapidement un aspect tel qu'on ne peut les distinguer des gros mononucléaires. Un certain nombre de ces grandes cellules vont jouer le rôle de macrophages, et il est presque constant, dans ces pleurésies pneumococciques, de rencontrer un assez grand nombre de grandes cellules isolées, dont le protoplasma contient et digère des polynucléaires et même des globules rouges plus ou moins altérés (figure 3). Quelques-uns de ces polynucléaires se colorent encore bien, d'autres sont à peine teintés et ne présentent que des vestiges de leurs noyaux. En outre, on constate parfois une phagocytose microphagique plus banale exercée par les polynucléaires sur les agents microbiens.

Il faut, en outre, noter dans ces épanchements les altérations très fréquentes des polynucléaires, qui présentent toutes les modifications décrites sous le nom de karyolyse. On rencontre souvent dans le champ

de la préparation des masses protoplasmiques présentant à leur centre une,

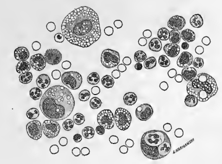


Fig. 3. — Formule cytologique d'une pleurésie pneumococcique séro-fibrineuse. — Polynucléose dominante. — Grosses cellules uninucléées en macrophagie.

deux, trois boules, quelquefois davantage, d'autant plus petites qu'elles sont plus nombreuses (figure 4). Ces boules représentent les fragments du



Fig. 4. — Formule cytologique d'une pleurésie pneumococcique séro-fibrineuse. Certains éléments fournissent des images karyolytiques.

noyau. Lorsque la boule est unique, elle est centrale, et pour peu que le

protoplasma se rétracte on pourra confondre le polynucléaire altéré avec un lymphocyte; cependant, si l'on fait des colorations au triacide d'Ehrlich, on constate des granulations neutrophiles autour de ce noyau. Il faut être prévenu de ces altérations, afin de ne pas prendre certains polynucléaires altérés pour des lymphocytes ou des myélocytes mononucléés neutrophiles.

Pleurésies cancéreuses. — Dans un cas de pleurésie cancéreuse, nous avons trouvé dans le liquide de nombreux placards endothéliaux, quelques lymphocytes, des globules rouges, mais surtout de nombreuses cellules

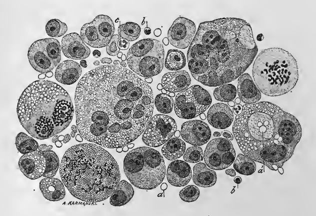


Fig. 5. — Formule cytologique d'une pleurésie cancéreuse.
On voit en *a* des globules rouges, en *b* des lymphocytes, en *c* des polynucléaires qui permettent de juger par comparaison de la taille gigantesque des cellules de voisinage.

d'un volume beaucoup plus considérable que celui des cellules endothéliales, et qui par leur nombre et leur taille surprenante fixaient aussitôt l'attention. Examinés à l'état frais, entre lame et lamelle, les éléments étaient remplis de granulations réfringentes, et çà et là apparaissaient des vacuoles rappelant celles que l'on constate dans le protoplasma des cellules endothéliales en voie de destruction. Par les colorations, le

protoplasma de ces cellules était comparable à une sorte d'écumoire, et le noyau présentait sur un grand nombre de ces éléments des figures de karyokinèse. Il est très probable qu'il s'agit là de cellules cancéreuses tombées dans le liquide pleural à la suite de la rupture d'un lymphatique. Ces cellules étaient devenues monstrueuses par hydropisie. Un coup d'œil jeté sur la figure 5 vaut mieux que toutes les descriptions. M. Marcel Labbé a publié une observation semblable.

L'on ne saurait s'attendre à constater ces cellules caractéristiques dans toutes les pleurésies néoplasiques : elles manquaient deux fois sur trois cas observés par nous.

Éosinophilie pleurale. — Nous avons observé avec M. Ravaut quatre cas d'éosinophilie pleurale survenus dans des conditions très différentes. Le pourcentage des éosinophiles dans la formule leucocytaire de l'exsudat variait de 14, à 23, 54 et 86 p. 100, suivant les cas.

MM. Barjon et Cade ont depuis observé des faits semblables.

Il est difficile de déterminer par l'inoculation la nature de ces épanchements. Leur toxicité est, en effet, telle que les cobayes meurent très rapidement, dans les premiers jours qui suivent l'inoculation. Dans un cas de pleurésie éosinophilique survenue chez un typhique, un cobaye, qui avait cependant survécu, fut sacrifié le 30e jour, sans qu'on trouvât aucune lésion tuberculeuse à son autopsie.

J'ai observé récemment avec M. Froin une pleurésie à éosinophiles chez un brightique. La formule leucocytaire révélait 90 p. 100 d'éosinophiles. Des cobayes inoculés dans le péritoine avec 20 centimètres cubes de liquide survécurent. Ils furent sacrifiés après trente jours; on ne leur trouva aucune lésion tuberculeuse.

L'éosinophilie pleurale peut exister pour son propre compte, sans qu'il y ait éosinophilie sanguine proportionnée; il y a là comme une sorte d'éosinophilie locale. Dans le cas examiné avec M. Froin, le sang renfermait au contraire 15 p. 100 d'éosinophiles.

C'est la cytologie qui nous a révélé cette forme spéciale d'épanchement à éosinophiles. L'avenir nous dira plus exactement quelle place elle occupe en nosographie.

Interprétation pathogénique de la formule cytologique. — Pourquoi le liquide des pleuro-tuberculoses, peu après leur apparition, ne contient-il pas de cellules endothéliales, alors que ces éléments soudés en placards existent constamment dans les épanchements des cardiaques ou des brigh-

tiques? C'est à l'anatomie pathologique qu'il nous faut demander la raison de ces différences.

Au cours de la pleuro-tuberculose se développe une néo-membrane fibreuse et épaisse qui recouvre la surface de la séreuse. Dès que la néo-membrane est formée et complètement enkystée, elle empêche la desquamation endothéliale, en bloquant pour ainsi dire ces cellules et en entravant leur chute.

Dans les pleurésies non tuberculeuses, celles des cardiaques ou des brightiques, par exemple, la plèvre, le plus souvent, est pour ainsi dire intacte ; la séreuse n'est, en tout cas, pas recouverte d'une néo-membrane organisée et l'on ne trouve à sa surface que de minces dépôts fibrineux. En ce cas, l'endothélium altéré par la présence du liquide desquame abondamment et se répand dans l'épanchement où rien ne l'empêche de tomber. Le clinicien le retrouve sous la forme de ces placards, dont la persistance peut lui permettre d'écarter le diagnostic de pleuro-tuberculose.

Ces placards endothéliaux, desquamés dans les épanchements aseptiques des pleurétiques ou des cardiaques, peuvent y persister plus ou moins longtemps sans se désagréger, comme dans un liquide conservateur. Il en va tout autrement lorsque ces cellules endothéliales tombent dans un épanchement septique comme celui d'une pleurésie pneumococcique, par exemple. Nous avons vu comment, pour opérer la défense contre l'infection en absorbant microbes et microphages, ces cellules desquamées se désagrègent, s'isolent, deviennent sphériques, prennent l'aspect de gros mononucléaires dont elles arrivent à partager la fonction macrophagique, et retournent ainsi probablement à leur origine. Avec MM. Ravaut et Dopter, nous avons insisté sur cette évolution de la cellule endothéliale dans les épanchements pathologiques des séreuses. Ces faits ont une portée générale qu'il est intéressant de mettre en relief : ils prouvent le rôle phagocytaire, si longtemps discuté, des éléments endothéliaux retournés à l'état de cellules indépendantes.

En plus des cellules endothéliales dont nous venons de voir la signification, on retrouve dans les épanchements séro-fibrineux des lymphocytes et des polynucléaires dont il faut, selon les cas, savoir apprécier la valeur. Le polynucléaire est un élément de diapédèse provenant des vaisseaux sanguins ; c'est un élément de lutte, de défense, dont la présence dans la plèvre, comme ailleurs, est provoquée par une infection ou une inflammation aiguë. Le lymphocyte, au contraire, est l'élément banal, pour ainsi dire, du liquide pleural ; il transsude en plus

ou moins grande quantité, en même temps que la sérosité, et peut se trouver mêlé aux autres éléments dans toutes les variétés d'épanchements. Il faut se garder d'en faire un élément spécifique de la tuberculose, mais, pour les raisons anatomiques que nous avons exposées, sa présence presque exclusive, constatée après défibrination, n'en caractérise pas moins l'épanchement de la pleuro-tuberculose, c'est-à-dire de la plus fréquente des pleurésies.

III

Ascite. — Synovites. — La cytologie du liquide péritonéal ne donne pas toujours des renseignements aussi précis que celle du liquide pleural. La contiguïté de l'intestin peut sans doute perturber, sous des influences diverses, surtout pendant la période de digestion, la formule leucocytaire du liquide épanché dans le péritoine. Dans le liquide de deux péritonites tuberculeuses à forme ascitique, nous avons cependant constaté avec MM. Froin et Digne une formule lymphocytique bien distincte de la formule endothéliale qui caractérise, en général, l'ascite cirrohtique.

Au cours des arthrites aiguës rhumatismales ou blennorragiques, après centrifugation du liquide visqueux retiré par ponction, on constate presque uniquement la présence de polynucléaires.

Hydrocèle et vaginalites. — Nos recherches, puis celles de MM. Tuffier et Milian, ont montré que l'étude cytologique du liquide épanché dans la vaginale peut fournir des résultats intéressants pour la clinique.

Dans les vaginalites dépendant d'une tuberculose du testicule, on ne rencontre que des lymphocytes, à condition, toutefois, qu'il n'existe pas d'abcès du testicule ou de l'épididyme ouvert dans la séreuse.

Dans les vaginalites qui accompagnent les orchites infectieuses, on ne trouve que des polynucléaires.

Dans le liquide des kystes du cordon, on ne voit que des spermatozoïdes et aucun autre élément cellulaire. Dans les hydrocèles ordinaires, dites essentielles, on constate des placards endothéliaux, plus ou moins confluents, mêlés parfois à des globules rouges et à des lymphocytes

peu nombreux. Cette formule, semblable à celle des pleurésies survenant chez des cardiaques ou des brightiques, est un argument contre l'origine infectieuse de cette variété d'hydrocèle, et plaide en faveur d'une origine purement mécanique. Le liquide est d'ailleurs toujours stérile et sans



Fig. 6. — Cellules endothéliales qui, éparses dans un liquide d'hydrocèle, phagocytent des spermatozoïdes.

virulence pour le cobaye. Dans certains cas, ces cellules endothéliales peuvent jouer le rôle de macrophages : c'est ainsi que, dans une hydrocèle qui avait été ponctionnée quelques jours avant l'exploration cytologique, nous avons vu les cellules endothéliales bourrées de spermatozoïdes; il est probable qu'au cours de la première ponction l'aiguille avait

blessé l'épididyme et mis ainsi en liberté les spermatozoïdes, qui avaient été rapidement phagocytés. Presque toutes les cellules desquamées contenaient dans l'intérieur de leur protoplasma, au centre d'un espace clair, de petits corps ovoïdes se colorant par les réactifs nucléaires (figure 6); quelques-uns d'entre eux étaient terminés par un filament très grêle, assez long pour sortir de la cellule qui les renfermait. Un certain nombre de cellules très altérées étaient en train de disparaître par ce processus phagocytaire intense.

Du fait de cette résorption des spermatozoïdes, le sérum du malade n'avait pas acquis la propriété d'immobiliser ou d'agglutiner ces éléments. M. Metchnikoff a d'ailleurs démontré que les spermatozoïdes restent immobilisés et indéfiniment insolubles dans le sérum sanguin chez un cobaye préalablement inoculé avec du sperme, alors que, dans la cavité péritonéale, ils deviennent la proie rapide des leucocytes, qui les digèrent dans leur intérieur.

IV

CYTOLOGIE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

De tous les caractères du liquide céphalo-rachidien qui peuvent être utilisés pour le diagnostic et pour l'interprétation pathogénique, les plus importants sont ceux que fournit l'examen cytologique.

Avec MM. Sicard et Ravaut, nous avons essayé de fixer les règles du cytodiagnostic de ce liquide.

La technique que nous avons proposée est encore plus simple que pour le liquide pleural, puisque la défibrination est inutile.

Il suffit de recueillir 3 à 4 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien dans un tube effilé et stérilisé. On centrifuge et on décante soigneusement, de façon à recueillir dans une pipette capillaire tout le culot, que l'on étale sur le plus petit espace possible.

A l'état normal, le liquide céphalo-rachidien ne contient que peu ou pas d'éléments cellulaires. Les lymphocytes, quand ils existent, sont très

rares; on n'en compte jamais plus d'un ou deux, de loin en loin, par champ d'immersion.

A l'état pathologique, lorsque les méninges sont frappées d'inflammation ou simplement d'irritation, on voit apparaître, dans le liquide cérébro-spinal, des éléments figurés qui sont des lymphocytes ou des polynucléaires. Les lymphocytes sont parfois extrêmement rapprochés, se touchent les uns les autres et peuvent couvrir tout le champ du microscope. Il faut, en tout cas, pour conclure à la lymphocytose, que les éléments soient assez confluents, pour que l'hésitation ne soit pas possible. En adoptant le chiffre de trois à six éléments par champ, on est sûr d'être au-dessous de la vérité.

Méningite tuberculeuse. — On trouve des éléments cellulaires dans le liquide centrifugé provenant de sujets atteints de méningite tuberculeuse, alors même qu'il paraît avoir sa limpidité normale.

Nous avons montré que c'est la prédominance des lymphocytes qui frappe presque toujours, dès le premier coup d'œil jeté sur la préparation. Le fait, entrevu par Wentworth, avait été discuté par Bernheim et Moser. Parfois, les polynucléaires sont relativement nombreux, mais, dans ce cas encore, le pourcentage des éléments permet de compter un nombre de lymphocytes toujours plus considérable qu'au cours des méningites cérébro-spinales.

Méningites cérébro-spinales. — Nous avons établi que la polynucléose caractérisait leur formule cytologique.

Lorsque ces méningites sont mortelles, la polynucléose persiste jusqu'à la fin et les éléments augmentent même de quantité. Lorsque les méningites évoluent vers la guérison, au fur et à mesure que disparaissent les germes microbiens, les polynucléaires diminuent de nombre, et les lymphocytes apparaissent alors peu à peu dans le liquide céphalo-rachidien. Les lymphocytes peuvent encore persister pendant longtemps, mais finissent par disparaître, comme l'ont démontré les observations recueillies en suivant notre technique par MM. Labbé et Castaigne, Sicard et Brécy, Griffon et Gandy, Apert et Griffon, Achard et Grenet.

L'interprétation pathogénique est la suivante. Au début, quand sous l'influence d'un microbe virulent il y a lutte dans le sac arachnoïdo-pie-mérien, on assiste à un exode de polynucléaires, qui représentent les éléments actifs, les microphages. Puis quand la lutte est éteinte, les poly-

nucléaires, n'ayant plus de raison d'être, font place aux lymphocytes, qui restent encore quelque temps les témoins de la scène qui vient de se passer et finissent par disparaître à leur tour.

A ces constatations sont superposables les faits pour ainsi dire expérimentaux observés dans mon laboratoire par MM. Ravaut et Aubourg sur le liquide céphalo-rachidien recueilli après rachicocaïnisation chirurgicale. Ces auteurs ont démontré que l'on assistait alors au développement d'une méningite aseptique attribuable à la non-isotonic de la solution aqueuse de cocaïne.

De tels faits n'auraient pu être précisés sans l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. C'est encore grâce au cytodiagnostic que M. Sicard a pu dégager la forme ambulatoire de la méningite cérébro-spinale et que MM. Raymond et Sicard ont pu étudier les rapports de la méningite cérébro-spinale et de la paralysie infantile.

Le cytodiagnostic a trouvé encore ses applications dans l'étude des complications endocraniennes des otites.

On voit les services que peut rendre à la clinique la facilité d'apprécier ainsi, sur le vivant, l'intensité et la variabilité d'une réaction méningée.

***

Cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les maladies du système nerveux. — A la suite des recherches que nous venons d'exposer, il était naturel de se demander si, au cours des maladies chroniques du système nerveux, surtout quand leurs lésions offensent la méninge, le liquide céphalo-rachidien ne se peuplait pas également d'éléments figurés intéressants à connaître pour le clinicien.

La paralysie générale et le tabes étaient les maladies indiquées pour être étudiées avec la technique que nous avons instituée. Les recherches simultanées de R. Monod et les nôtres, en collaboration avec Ravaut et Sicard, sont venues démontrer dans le liquide céphalo-rachidien, au cours de ces affections, la présence d'éléments cellulaires constitués presque uniquement par les lymphocytes. Dans quelques cas seulement, on peut voir survenir des polynucléaires dont le nombre varie d'une ponction à l'autre. Cette apparition des polynucléaires coïncide, mais non toujours, avec des poussées congestives. La lymphocytose, qui est avant tout la formule caractéristique au cours de la paralysie générale et du tabes, peut être

très précoce. M. le professeur Joffroy, MM. Babinski et Nageotte, en ont rapporté des exemples.

Dans nombre de cas où le diagnostic hésite entre une paralysie générale commençante et un état neurasthénique grave, entre un tabes au début et un pseudo-tabes par névrite périphérique, la présence ou l'absence de lymphocytes dans le liquide céphalo-rachidien pourra permettre de trancher la question. Le fait a reçu de nombreuses confirmations en France et à l'étranger. Nous rappellerons seulement celles venues récemment des services d'Erb, de Siemerling, de Nissl et de Kraepelin.

Il ne faut pas perdre de vue que le lymphocyte dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas plus un élément spécifique du tabes ou de la paralysie générale qu'il ne l'est de la tuberculose méningée. Il est le témoin d'un simple processus d'irritation. Le polynucléaire seul trahit par sa présence un état congestif ou inflammatoire ; il ne peut venir, par diapédèse, que des vaisseaux sanguins.

A la suite de nos premières recherches sur le cytodiagnostic, MM. Babinski et Nageotte ont cherché à montrer que la lymphocytose existait dans tous les cas de lésions syphilitiques en activité du système nerveux central.

Dans deux cas d'hémiplégie avec signe d'Argyll-Robertson, MM. Babinski et Nageotte ont noté la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien ; ils l'ont constatée encore dans quatre cas où le signe d'Argyll était le seul symptôme nerveux présenté par les malades. Nous avons trouvé également la lymphocytose chez six sujets porteurs de ce symptôme. L'exploration méningée prouve donc que le signe d'Argyll, même isolé, décèle une altération organique des centres nerveux venant irriter les méninges.

La lymphocytose rachidienne se retrouve dans la méningite syphilitique et dans la méningo-myélite syphilitique, comme l'ont établi MM. Sicard et Monod. Chez les malades atteints d'hémiplégie syphilitique, comme nous l'avons vu avec M. Lemierre, on constate presque toujours, à l'état permanent, dans le liquide céphalo-rachidien, de très nombreux lymphocytes, mélangés à un certain nombre de grosses cellules uninucléées et à quelques polynucléaires. Il résulte de ces constatations que, chez un hémiplégique, une lymphocytose abondante doit faire immédiatement penser à l'origine syphilitique de la paralysie. C'est là un renseignement de plus que le cytodiagnostic peut fournir au clinicien.

Dans la période d'état de l'hémiplégie cérébrale banale par hémorrhagie ou ramollissement, la lymphocytose fait en effet défaut. C'est

seulement après l'ictus, et durant un temps relativement court, que l'on peut constater, assez souvent, la présence d'éléments figurés, polynucléés pour la plupart, laissant peu à peu la place aux lymphocytes.

Cette lymphocytose secondaire est alors discrète et ne persiste pas.

Chez des malades atteints de syphilis ancienne et ne présentant ni phénomènes spécifiques ni phénomènes nerveux, on constate, en général, que le liquide céphalo-rachidien est normal.

Chez un sujet arrivé à une période avancée de la syphilis, la présence d'une lymphocytose méningée, même légère, doit donc mettre en garde le clinicien et l'engager à faire de son malade l'étude la plus scrupuleuse.

Les recherches que j'ai entreprises avec mes internes Lemierre et Gadaud ont montré que certaines manifestations du tertiarisme syphilitique, en dehors même des localisations nerveuses, peuvent s'accompagner de lymphocytose rachidienne. C'est ce que nous avons pu constater dans trois cas d'ulcérations tertiaires du voile du palais.

Chez des syphilitiques en période secondaire, ne présentant ni céphalée ni troubles nerveux d'aucune sorte, nous avons constaté deux fois sur quatre une lymphocytose légère. Nous avons même trouvé parfois une lymphocytose abondante. Il est intéressant de noter qu'au début de la période secondaire, alors qu'aucun symptôme nerveux n'est apparent, le virus syphilitique peut, dans certains cas, créer des réactions méningées décelables seulement par la ponction lombaire, réactions qui, au seuil même de la maladie, nous donnent la démonstration anatomique de la susceptibilité des centres nerveux pour la vérole.

Nous voyons donc avee quelle fréquence la syphilis effleure les méninges. On peut dire qu'elle les touche avec autant de prédilection qu'elle le fait pour la peau. Or, la méninge sous-pie-mérienne, comme la peau, relève de l'ectoderme. M. Brissaud a précisément invoqué l'infection de l'ectoderme dès la période des syphilides initiales, pour expliquer l'origine du tabes.

M. Ravaut a repris récemment la question de l'exploration cytologique du liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques et en a fait une étude d'ensemble, très documentée.

Nous avons montré, d'autre part, avec M. Ravaut que l'on trouvait des lymphocytes et parfois aussi des polynucléaires dans les méningomyélites dues à des infections aiguës, comme la fièvre typhoïde.

Lorsque la lésion d'une myélite est purement centrale et lorsque l'irritation méningée fait défaut, la lymphocytose peut manquer.

Nous avons constaté également la réaction lymphocytaire dans un cas de tumeur cérébrale effleurant la méninge. Il en est tout autrement chez les malades atteints de néoplasmes cérébraux, évoluant sans déterminer d'excitation pie-mérienne: l'examen cytologique reste alors négatif.

De même, chez les malades atteints de mal de Pott, d'hystérie, d'épilepsie, de neurasthénie, de polynévrite classique, le liquide céphalo-rachidien est vierge de tout élément, à moins qu'une complication déterminant une irritation méningée ne provoque de la lymphocytose : ainsi, chez certains malades atteints de zona, MM. Brissaud et Sicard ont, contrairement à ce que l'on aurait pu penser, constaté une lymphocytose rachidienne.

Nous avons noté l'absence de lymphocytose rachidienne au cours de toute une série de maladies infectieuses, telles que la tuberculose sous toutes ses formes, la fièvre typhoïde, l'érysipèle de la face; nous l'avons cependant observée discrète dans quelques cas de pneumonie avec délire. M. R. Monod, puis MM. Chauffard et Boidin, ainsi que M. Dopter ont fait de plus une constatation inattendue et ont montré que le virus ourlien, comme celui de la syphilis, semble avoir une prédilection marquée pour les méninges, en dehors même de toute manifestation clinique du côté de l'encéphale.

V

En résumé, l'examen cytologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre nous permet de recueillir, pendant toute la durée de la maladie, des renseignements précieux sur les réactions qui se passent dans le liquide pleural; il nous apporte ainsi un symptôme anatomique qui, sur le vivant, nous permet d'apprécier la nature des réactions de la séreuse, d'en évaluer l'intensité et même de préciser la période de la maladie.

Le même symptôme anatomique est fourni par l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. La présence des lymphocytes dans le liquide permet de distinguer la méningite tuberculeuse de la méningite cérébro-spinale aiguë, du méningisme de Dupré et de la plupart des maladies aiguës qui peuvent la simuler; de même, l'abondance des lymphocytes peut, en révélant une lésion méningée au cours de divers processus chroniques, aider à résoudre au point de vue du diagnostic et de la pathogénie divers problèmes posés par la clinique.

LA CURE DE DÉCHLORURATION

CHLORURÉMIE

ET

PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES

LA CURE DE DÉCHLORURATION

CHLORURÉMIE ET PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES

Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré. En collaboration avec M. Lemierre. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 12 juin 1903, p. 678. — Voir également l'article *Cryoscopie* du Traité de Pathologie générale de Bouchard, t. VI, p. 686, publié en novembre 1902.

A propos de la rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1903, p. 729.

La cure de déchloruration. Son action sur l'œdème, sur l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale. En collaboration avec M. Javal. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1903, p. 733.

Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juillet 1903, p. 785.

A propos de l'œdème provoqué par les injections salines. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juillet 1903, p. 792.

La rétention rénale des chlorures et la pathogénie de l'œdème brightique. La cure de déchloruration. *Société médicale des Hôpitaux*, 31 juillet 1903, p. 990.

A propos de la recherche de la rétention des chlorures. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 octobre 1903, p. 1008.

La chloruration et le régime déchloruré chez les cardiaques. En collaboration avec MM. Froin et Digne. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1903, p. 1208.

Les variations de la perméabilité du rein pour le chlorure de sodium au cours du mal de Bright. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 5 décembre 1903, p. 1532.

La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*. 19 décembre 1903, p. 1639.

Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 12 mars 1904, p. 436.

La chlorurémie gastrique. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 25 mars 1904, p. 516.

I

Depuis les communications que j'ai faites, l'an passé, avec M. Lemierre sur le rôle du chlorure de sodium ingéré dans la pathogénie de certains œdèmes brightiques et avec M. Javal sur la *cure de déchloruration*, les travaux se sont rapidement multipliés, témoignant de l'intérêt qui s'attachait désormais à cette question, et le chlorure de sodium a pris pour le médecin une importance qu'on ne saurait plus méconnaître. Nous allons montrer tout d'abord où en était la question au moment où nous avons commencé nos recherches.

Depuis que Winter a montré le rôle des chlorures dans le maintien ou le rétablissement de l'isotonie des liquides de l'organisme, les divers auteurs qui se sont occupés de l'œdème avaient émis l'hypothèse que ce symptôme résultait d'un trouble dans l'équilibre osmotique des humeurs.

Cohnstein, d'autre part, en injectant à un animal une solution de chlorure de sodium, avait vu que le taux de ce sel atteignait son maximum d'abord dans le sang et ensuite dans la lymphe.

MM. Langlois et Charles Richet avaient montré que la diète avec ou sans chlorures ne modifiait pas l'équilibre chloré du sang.

MM. Hallion et Carrion avaient réalisé de l'œdème, surtout dans les poumons, en injectant des solutions hypertoniques de chlorure de sodium dans le sang des animaux.

M. Reichel, de son côté, a constaté que si l'on injecte une solution salée en un point de la peau d'un brightique, la résorption du liquide se fait plus lentement que si on avait opéré chez un cardiaque.

Chez un malade atteint d'ictère infectieux, M. Chauffard avait constaté qu'à la suite d'injections salées, le poids du sujet augmentait chaque fois du poids du liquide introduit; à la suite de ces injections répétées, apparut un véritable œdème expérimental, localisé à la face et dû sans aucun doute à la rétention des chlorures dans l'organisme.

M. Achard, à qui l'on doit, ainsi qu'à ses collaborateurs, MM. Lœper et Laubry, d'importantes recherches sur la rétention des chlorures, émit ensuite l'hypothèse que, dans la pathogénie de l'œdème brightique, on pouvait faire une place à l'accumulation dans les tissus du chlorure de sodium et de différentes substances dissoutes en excès dans le sang.

MM. Claude et Mauté ont proposé de classer les néphrites, au point de vue du pronostic et des indications thérapeutiques, suivant la courbe cryoscopique, et d'après la façon dont les éléments chlorés et achlorés étaient éliminés après l'épreuve de la chloruration alimentaire ; ils avaient noté en particulier la gravité du pronostic et posé l'indication du régime lacté, en cas de diminution de l'élimination chlorurée.

Enfin M. le professeur Richet et M. Toulouse ont démontré que le régime hypochloruré exaltait l'action thérapeutique du bromure de potassium; ils pensaient que la diminution du sel de l'alimentation augmentait l'appétit des cellules pour le bromure.

En nous plaçant dans des conditions d'observation méthodiquement réglées, nous avons les premiers, avec M. Lemierre, fourni la preuve que par la seule ingestion de chlorure de sodium en dehors de toute autre cause et en dehors de l'absorption de toute autre substance, on pouvait à volonté et de façon pour ainsi dire expérimentale faire réapparaître les œdèmes chez certains brightiques.

La question est dès lors entrée dans une phase nouvelle. M. H. Strauss a montré ensuite que, chez certains brightiques, les œdèmes disparaissent souvent lorsqu'on produit la polyurie et principalement la polychlorurie. Il en conclut qu'à de tels malades on doit prescrire le lait, qui contient peu de chlorures, et l'usage des diurétiques.

Nous avons montré que c'est une véritable cure de déchloruration que l'on doit exiger de certains brightiques à certaines périodes de leur maladie. Nous avons donné la preuve que le sel était l'élément dangereux et que la nature de l'aliment importait moins que sa teneur en chlorures.

C'est le lait qu'il fallait essayer de remplacer par un régime moins chloruré encore. Nous avons montré comment, lorsque l'imperméabilité rénale le commandait ou lorsque le goût du malade l'imposait, on pouvait substituer à un régime hypochloruré, comme le régime lacté, un régime composé d'aliments les plus variés, riches en albuminoïdes comme la viande, en hydrates de carbone comme le pain, le sucre ou la pomme de terre, en graisse comme le beurre, à condition que le chlorure de sodium ne soit pas ajouté à leur composition. Telle est la base de la cure de déchloruration.

Nous avons fait, avec M. Javal, l'étude comparative de l'action déchlorurante de divers diurétiques ; nous avons montré les rapports de la chloruration et de l'albuminurie ; nous avons appris à connaître ce que nous

avons appelé la *chlorurémie* et le *préœdème*. Enfin, après avoir essayé de pénétrer le mécanisme de la rétention des chlorures chez les brightiques, nous avons essayé, avec MM. Froin et Digne, d'aborder l'étude de la déchloruration chez les cardiaques.

II

Hydratation et déshydratation de l'organisme de certains brightiques sous l'influence successive de la chloruration et de la déchloruration. — Pour montrer l'influence du sel alimentaire sur l'apparition de l'œdème, et pour prouver l'action déshydratante de la cure de déchloruration, nous ne saurions mieux faire que de résumer l'observation d'un brightique atteint de néphrite à prédominance épithéliale, dont nous avons minutieusement, avec M. Javal, étudié les échanges pendant soixante-douze jours.

Durant ce long espace de temps, neuf fois nous avons fait varier brutalement la chloruration du régime, soumettant notre sujet pendant quatre périodes à une alimentation chlorurée et pendant cinq périodes à une alimentation déchlorurée.

Pour étudier chez ce sujet l'influence des chlorures, nous l'avons soumis tantôt au régime lacté, tantôt à des régimes composés d'aliments très simples, mais variés, et toujours strictement pesés. Nous avons eu soin de toujours composer ces régimes de telle sorte qu'ils fussent à peu près de même richesse en albuminoïdes, et à la fois isohydriques et isothermiques, c'est-à-dire contenant la même quantité d'eau et fournissant à l'organisme le même nombre de calories.

Nous avons pu démontrer ainsi que pour une même quantité d'eau absorbée, on pouvait observer de grandes variations d'hydratation de l'organisme, et que les très grandes variations d'albuminurie que nous avons créées n'avaient rien à voir avec la quantité d'albuminoïdes, toujours à peu près la même, fournie par les différents régimes.

Nous avons calculé, chaque jour, la quantité de chlorures contenus dans les aliments ingérés et nous l'additionnions à la quantité de chlorures pris en nature, pendant les périodes où le malade était soumis à l'épreuve de la chloruration alimentaire. Pour établir le bilan des échanges en chlorures

et en eau, nous analysions tous les jours les urines. Nous tenions toujours compte de l'eau contenue dans les matières fécales, mais nous ne dosions les chlorures qu'elles pouvaient contenir qu'en cas de diarrhée. Ordinairement, les matières fécales ne contiennent guère, en effet, que des traces de chlorures, 10 centigrammes à 20 centigrammes environ; la correction de ce chef est donc peu importante. En cas de diarrhée, au contraire, M. Javal a vu les matières fécales contenir jusqu'à 4 gr. 64 de chlorure de sodium, c'est-à-dire plus que n'en contenait l'urine du même jour.

Nous avions ainsi tous les éléments pour étudier les rapports entre les différents régimes imposés au malade et les variations de son poids, de son hydratation, de ses œdèmes, de son albuminurie et de sa chloruration.

Tous les faits recueillis dans les mêmes conditions d'observation sont pour ainsi dire calqués les uns sur les autres. Nous tenons à montrer, par un exemple, avec quelle précision on peut noter l'action du sel alimentaire chez des sujets soumis à la méthode d'investigation rigoureuse que nous venons d'indiquer.

Au moment où nous avons commencé cette étude des échanges, notre malade, sous l'influence du régime ordinaire de l'hôpital, était distendu par l'œdème, et son albuminurie oscillait entre 10 et 15 grammes par vingt-quatre heures.

Nous avons commencé, pendant une *première période* d'épreuve, par soumettre notre sujet, durant dix jours, au régime lacté absolu dosé à 3 lit. 1/2. Les chlorures constituaient l'élément dont il était essentiel pour nous de connaître la teneur. Le lait de vache, d'après M. le professeur A. Gautier, contient de 0 gr. 46 à 0 gr. 81 de chlorure de sodium et de 0 gr. 99 à 3 gr. 41 de chlorure de potassium par litre. Pour la commodité de l'exposition, nous avons toujours évalué tous les chlorures en chlorure de sodium et des analyses répétées de notre lait nous ont fourni des chiffres dont la moyenne a été de 1 gr. 57 de chlorure total par litre. C'est ce chiffre que nous avons adopté et nous avons inscrit pour 3 litres 1/2 de lait, 5 gr. 50 de chlorures ingérés.

Le régime lacté, suivi pendant dix jours, amena la chute rapide des œdèmes et une déshydratation non moins rapide des tissus, puisque, durant cette période, la diminution du poids total a été de 5k,700. La déshydratation s'est faite certainement, pour la plus grande partie, par diurèse, comme le prouve la polyurie.

Pendant cette période de dix jours, le chiffre moyen des chlorures

de l'urine rendus quotidiennement a été de 8 gr. 80. En déduisant le chiffre des chlorures absorbés, soit 5 gr. 50, nous trouvons une déchloruration de l'organisme de 3 gr. 30 environ par jour, soit 33 grammes pour les dix jours.

En même temps que nous voyions s'établir la déshydratation et la déchloruration, nous assistions à une chute de l'albuminurie extrêmement régulière et rapide, partant de 15 grammes par jour pour descendre à 3 gr. 38.

Notre *deuxième période* d'expériences, qui s'est étendue pendant huit jours, a été la contre-épreuve de la première. Nous avons laissé notre malade au même régime lacté, avec cette seule différence que nous lui faisions prendre quotidiennement 10 grammes de chlorure de sodium par la bouche.

Sous l'influence du chlorure de sodium ajouté au régime lacté, nous avons noté, pendant cette période de huit jours, une augmentation du poids du corps de 2 kil. 100, qui s'est faite uniquement par rétention d'eau, comme le prouve la différence des quantités urinaires qui étaient, dans la première période, de 2550 centimètres cubes par jour en moyenne, et qui sont tombées dans la deuxième à 1900 centimètres cubes.

Les chlorures ont été retenus à la dose de 4 gr. 57 par jour, soit 36 grammes pour les huit jours.

Nous avons assisté en même temps à une crise d'albuminurie. De 2 gr. 46, l'albumine est montée très rapidement à 12 gr. 12.

Nos deux premières épreuves de chloruration et de déchloruration ayant été faites avec le régime lacté, il nous a paru intéressant de recommencer l'expérience en supprimant l'influence de ce régime.

Notre *troisième période* d'épreuve dura onze jours. Brusquement, en pleine crise d'albuminurie, nous avons remplacé le régime lacté chloruré par le suivant : 400 grammes de viande crue, 1000 grammes de pommes de terre, 100 grammes de sucre, 80 grammes de beurre et 2500 grammes de tisane.

Nos calculs nous ont montré que ce régime était isothermique au régime lacté précédent, qu'il contenait à peu près la même quantité d'eau et d'albuminoïdes, et qu'il ne renfermait pas plus de 1 gr. 50 de chlorures environ.

On accordera que ce n'est pas là un régime réputé bienfaisant pour un malade dont les urines contiennent 12 gr. 12 d'albumine.

Et cependant, pendant cette période de onze jours, du 18 au 28 avril, nous assistons à une déshydratation rapide et progressive de l'organisme, et nous voyons le poids diminuer de 3 kil. 700 et l'albuminurie tomber progressivement de 12 gr. 12 à 0 gr. 72.

La déchloruration a été de 3 gr. 23 par jour, soit de 35 gr. 53 pour les onze jours.

Voilà les effets surprenants qu'on peut obtenir avec le régime carné achloruré. C'est bien l'absence de chlorure qui a donné de tels résultats; l'expérience suivante va nous le prouver.

Pendant la *quatrième période* d'épreuve, qui dura sept jours, il nous a suffi d'ajouter du sel au régime précédent, à dose de 10 grammes pendant trois jours, et de 15 grammes pendant quatre jours, pour voir le poids s'élever de 2 kil. 900 et l'albuminurie monter de 0 gr. 72 à 2 gr. 04.

Pendant ce temps, l'organisme retenait une moyenne de 7 gr. 04 de chlorure de sodium par jour, soit 49 gr. 28 pour la période.

Ici c'est encore le chlorure de sodium ajouté au régime des pommes de terre et de la viande qui déterminait la rétention chlorurée, l'hydratation et l'albuminurie.

Pendant une *cinquième période*, nous avons mis notre malade pendant quatre jours au régime lacté absolu, toujours dosé à 3 lit. 1/2.

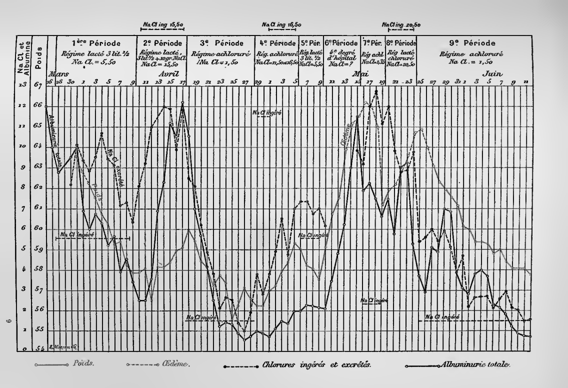
Durant ce court espace de temps, le malade s'est partiellement déshydraté et son poids est tombé de 1600 grammes. L'albuminurie qui était légère n'a pas changé. Elle a oscillé entre 2 gr. 35 et 2 gr. 16.

La déchloruration quotidienne n'a été que de 1 gr. 89, soit une perte de 7 gr. 56 pour les quatre jours.

A ce moment, le malade, se sentant bien et se croyant guéri, demandait à sortir de l'hôpital pour reprendre son travail et réclamait une nourriture ordinaire.

Nous avons, à partir de ce moment, laissé notre sujet pendant six jours au régime ordinaire de l'hôpital. Le résultat ne s'est pas fait attendre, et pendant cette *sixième période* le poids s'est élevé de la quantité considérable de 1083 grammes par jour. L'hydratation atteignit ainsi un degré que nous n'avions pas observé jusqu'ici, soit 8 kil. 700 pour la période; l'œdème apparaissait dès le cinquième jour de cette hydratation aiguë et l'albuminurie, de 2 gr. 16, s'éleva progressivement à 11 gr. 50.

Numéro des épreuves.	DATES	Nombre de jours	Poids du corps			Chlorures évalués en NaCl				Albuminurie par jour	Régimes alimentaires	Œdème
			Le premier jour.	Le dernier jour.	Différence.	Absorbé par jour en moyenne.	Rendu par jour en moyenne.	Différence par jour en moyenne.	Différence totale.			
			kg	kg	kg	gr	gr	gr	gr			
1	1903 Du 31 mars au 9 avril.	10	63,300	57,600	—5,700	5,50	8,80	— 3,30	—33	Diminue de .... 10 à. .... 3,38 Et 2 jours après a.... 2,48	Lacté simple 3 lit. 1/2. Eau = 3060 Calories = 2432 NaCl = 5,50	Œdème décroissant. Fin de l'œdème le 2e jour.
2	Du 10 au 17 avril......	8	57,600	59,700	+2,100	15.50	10.93	+ 4,57	+36.56	Augmente de........ 2,46 a................ 12.12	Lacté 3 lit 1/2 + 10 gr. NaCl. Eau = 3060 Calories = 2432 NaCl = 15,50	
3	Du 18 au 28 avril......	11	59,700	56	—3,700	1,50	4,73	— 3.23	—35.53	Diminue de........ 12.16 à................ 0,72	Pommes de terre........... 1000 Viande crue............... 400 Sucre...................... 100 Beurre.................... 80 Tisane..................... 2500 Eau = 3500 Calories = 2447 NaCl = 1,50	
4	Du 29 avril au 5 mai...	7	56	58,900	+2,900	14,34	7,32	+ 7,04	+49,28	Augmente de........ 0,7? a................ 2,04 Et 2 jours après à.... 2,3?	*Idem* + 12,84. NaCl. NaCl = 14,34.	
5	Du 6 au 9 mai........	4	58,200	57,300	—1.600	5,50	7,14	— 1.89	— 7,56	Stationnaire de. ..... 2,3 a 2,16	Lacté simple 3 lit. 1/2. NaCl = 5,50.	
6	Du 10 au 15 mai.	6	57,300	66	+8,700	?	?	+ ?	+ ?	Augmente de........ 2,16 a................ 11,50	4e degré d'hôpital. NaCl = ?.	Apparition de l'œdème. Œdème croissant.
7	Du 16 au 19 mai.	4	65	61	—5,000	2,35	11,23	— 8,88	—35,52	Diminue de......... 11,50 a................ 6,57	Pommes de terre.......... 1000 Viande crue............... 400 Sucre...................... 100 Beurre..................... 80 Lait....................... 500 Tisane..................... 1500 Eau = 2920 Calories = 2780 NaCl = 2,35	Œdème décroissant. Traces d'œdème.
8	Du 21 au 24 mai......	4	61,700	64,500	+2,800	20,50	9,32	+11,18	+44,72	Augmente d'abord de. 6,57 a................ 9,25 Puis diminue brusquement à.......... 5,32	Lacté 3 lit. 1/2 + 15 gr. NaCl. NaCl = 20,50.	Œdème croissant.
9	Du 26 mai au 12 juin..	18	64,700	57,700	—7,000	1.50	3,47	— 1,97	—35,46	Diminue de........ 5,32 à................ 0,75	Pain déchloruré.......... 500 Viande crue............... 400 Sucre...................... 100 Beurre..................... 80 Tisane..................... 2500 Eau = 2960 Calories = 2570 NaCl = 1,50	Œdème décroissant. Fin de l'œdème le 3e jour.


Na Cl ing 15,50
Na Cl ing 16,50
Na Cl ing 20,50
Na Cl et Albumine
Poids
1ère Période
Régime lacté 3 lit. 1/2
Na Cl. = 5,50
2e Période
Régime lacté, 3 lit 1/2 + 10 gr. Na Cl
Na Cl. = 15,50
3e Période
Régime achloruré
Na Cl. = 1,50
4e Période
Rég. achloruré
Na Cl = 11,50 à 16,50
5e Pér.
Rég. lacté 3 lit. 1/2
Na Cl = 5,50
6e Période
4e degré d'hôpital
Na Cl = ?
7e Pér.
Rég. achl
Na Cl = 2,35
8e Période
Rég. lacté chloruré
Na Cl = 20,50
9e Période
Régime achloruré
Na Cl. = 1,50
Mars
Avril
Mai
Juin
Albuminurie totale
Na Cl excrété
Poids
Œdème
Na Cl ingéré
Poids.
Œdème.
Chlorures ingérés et excrétés.
Albuminurie totale.

Comme il était impossible de doser les chlorures de ce régime complexe, nous n'avons pas dosé quotidiennement ceux de l'urine, mais on sait combien est riche en sel un régime ordinaire d'hôpital.

Reste à expliquer cette sorte d'hydratation aiguë et massive qui, si rapidement, à fait apparaître l'œdème et a fait monter le poids dans des proportions énormes. La raison, sans nul doute, doit en être cherchée dans ce fait que ce nouveau régime est venu surprendre l'organisme de notre malade à un moment où il n'était pas encore en état de déchloruration suffisante.

Il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau ci-contre pour voir que pendant la période d'épreuve précédente, le malade n'avait perdu que 7 gr. 56 de chlorure de sodium, tandis que dans la période antérieure (la quatrième) il en avait accumulé 49 grammes. Notre homme était donc à peu près en état de saturation chlorurée au moment où le sixième régime, qui contenait du sel indosé, a été institué. L'imminence de l'œdème sous cette influence était à prévoir.

L'action de la chloruration et de la déchloruration sur le degré d'hydratation de notre malade et sur le taux de son albuminurie pouvait paraître déjà très probante, mais pour rendre notre démonstration tout à fait irréfutable et pour faire ressortir l'influence capitale du sel, il nous restait à faire disparaître l'œdème avec le régime carné achloruré et à le faire réapparaître sous le régime lacté chloruré.

Pendant quatre jours, nous avons donc institué une *septième période* d'épreuve. Le régime, comme celui de la troisième période, était composé de 400 grammes de viande, 1000 grammes de pommes de terre, 100 grammes de sucre et 80 grammes de beurre. Sur les instances pressantes du malade, nous avons été obligés de remplacer un litre de tisane par un demi-litre de lait. En raison de l'addition de ce demi-litre de lait, ce régime renfermait environ 2 gr. 35 de chlorure, soit 85 centigrammes en plus que le régime de la troisième période.

Sous l'influence de ce régime carné sans chlorure, en quatre jours, le poids est tombé de 5 kilogrammes. L'œdème, qui était considérable le premier jour, n'apparaissait plus le quatrième jour que le soir, après toute une journée de station debout, et encore d'une façon presque imperceptible.

La déchloruration pendant cette période avait été de 36 grammes et l'albuminurie était tombée de 11 gr. 50 à 6 gr. 37. Encore faut-il faire

remarquer que la polyurie avait été extrêmement intense et que par litre l'albuminurie était tombée de 5 gr. 75 à 1 gr. 80.

L'œdème ayant été réduit au minimum, nous avons soumis le malade au régime de 3 litres 1/2 de lait, en lui faisant absorber en plus 15 grammes de chlorure de sodium par jour, ce qui lui faisait quotidiennement un total de 30 gr. 50 de chlorures ingérés. Cette période d'épreuve, *la huitième*, dura quatre jours.

Pendant ces quatre jours de régime lacté chloruré, le poids a augmenté de 2.500 gr. et la quantité de chlorure de sodium retenue a été de 44 grammes.

L'étude de l'albuminurie nous fait assister ici à un phénomène nouveau. De 5 gr. 67, l'albuminurie s'est élevée le second jour à 9 grammes et le troisième jour à 9 gr. 25 ; le quatrième jour, elle est tombée à 5 gr. 32.

Sous l'influence de ce régime lacté chloruré, ayant vu l'œdème gagner le haut des cuisses, le scrotum et le tronc, nous avons déchloruré notre malade au plus vite.

Nous avons mis notre malade à la diète hydrique pendant un jour, puis au régime déchloruré avec pain et viande.

Pendant cette *neuvième et dernière période*, nous avons fait varier encore le régime hypochloruré et nous avons remplacé les 1000 grammes de pommes de terre par 500 grammes de pain achloruré. Nous avions fait fabriquer spécialement ce pain, en recommandant au boulanger de le faire cuire à part, sans y ajouter de sel. Quoiqu'un peu fade, le pain ainsi préparé était d'un goût parfaitement supportable.

Le régime institué, pour être isothermique et isohydrique aux précédents, a été composé de la façon suivante : pain, 500 grammes ; viande crue, 400 grammes ; sucre, 100 grammes ; beurre, 80 grammes ; tisane, 2500 grammes. Ce régime renfermait 113 grammes d'albuminoïdes. La quantité de chlorures contenue normalement dans la viande, dans le beurre et dans la farine du pain pouvait être évaluée environ à une quantité oscillant entre 1 et 2 grammes.

Sous l'influence de cette alimentation, le poids a diminué de 7 kilogrammes en dix-huit jours. Dès le troisième jour, le malade ne pesait plus que 62 kilogr. 100 et l'œdème avait complètement disparu.

Pendant les dix premiers jours du régime, l'albuminurie s'est maintenue ou a oscillé légèrement autour de la quantité observée à la fin du

régime antérieur. Pendant les huit derniers jours, à partir de la disparition de l'œdème, elle a repris sa marche progressivement descendante pour tomber le dernier jour à o gr. 75.

L'épreuve de la perméabilité au bleu, renouvelée à cette époque, a toujours montré que l'élimination se faisait très régulièrement de la deuxième à la soixante-douzième heure.

Nous résumons les soixante-douze jours d'expériences dans le tableau synoptique ci-contre, où nous donnons le détail des 9 variations de régime que nous avons fait suivre au malade, soit 4 chlorurations et 5 déchlorurations. On trouvera en regard les oscillations du poids du corps, celles de l'albuminurie et les pertes ou les gains de l'organisme en chlorures.

En faisant varier neuf fois chez notre malade la chloruration du régime, nous avons donc bien provoqué alternativement, comme nous l'avons annoncé, quatre fois la rétention des chlorures et cinq fois la déchloruration de l'organisme.

L'hydratation et la déshydratation des tissus se sont toujours montrées absolument parallèles à la chloruration et à la déchloruration.

Quatre fois nous avons noté la rétention des chlorures et quatre fois nous avons noté l'augmentation simultanée du poids par hydratation. Deux fois nous avons pu pousser cette hydratation jusqu'à l'apparition de l'œdème.

Cinq fois nous avons provoqué la déchloruration, et cinq fois nous avons noté parallèlement une perte de poids par déshydratation.

Voici un malade qui, depuis le début de sa néphrite, ne pouvait plus supporter une alimentation solide sans voir immédiatement les œdèmes apparaître et l'albuminurie s'élever. Il lui suffisait de quelques jours de régime lacté pour voir les œdèmes s'effondrer et l'albuminurie diminuer.

Or, chez cet homme, nous avons pu, avec le régime lacté, faire éclater les crises d'œdème et d'albuminurie ; avec un régime composé de 400 gr. de viande noire, de 500 gr. de pain ou de 1000 gr. de pommes de terre, nous avons pu à volonté faire disparaître l'œdème et diminuer l'albuminurie.

Qu'a-t-il fallu pour produire des effets si contraires ? Simplement intervertir la chloruration ordinaire des régimes. Dix grammes de chlorure de sodium pris quotidiennement avec le lait ont suffi pour en faire le plus malfaisant des aliments. La suppression du chlorure dans le régime carné l'a rendu si favorable, que le temps où le malade l'a suivi a été celui où la courbe d'albuminurie est descendue le plus bas. On ne peut, croyons-nous, exiger une démonstration plus rigoureuse.

III

Préœdème. — Le poids de notre malade a oscillé, suivant les régimes prescrits, entre les limites extrêmes de 56 et 66 kilogrammes. Au moment où, dans sa courbe ascendante, sous l'influence de la chloruration, le poids franchissait 62 kilogrammes environ, l'œdème faisait son apparition; inversement, lorsque, sous l'influence de la déchloruration, le poids, dans sa marche descendante, tombait, à 1 kilogramme près, au-dessous de ce même chiffre de 62 kilogrammes, l'œdème s'effaçait. Il y avait donc, pour l'organisme de notre malade, une tolérance d'hydratation sans œdème de 6 kilogrammes.

La balance nous permettait ainsi de prévoir, presque à jour fixe, l'apparition de l'œdème, en nous donnant le moyen de suivre jour par jour l'augmentation du poids pendant toute la période d'hydratation que nous avons appelée avec M. Javal celle du *préœdème*.

M. Dieulafoy a montré comment la chute du poids suivait progressivement la fonte des grands œdèmes et M. Chauffard a fait voir quels utiles enseignements pouvait donner la courbe des poids pris systématiquement chez les malades hydropiques.

Nous avons montré, de notre côté, comment, par ce procédé, avant que les infiltrations soient devenues apparentes, on pouvait déjà dépister l'hydratation et en noter les progrès.

Il importe au clinicien de bien connaître cette période de *préœdème*, où l'hydratation de l'organisme est encore inappréciable pour l'œil de l'observateur. La balance à elle seule peut permettre alors de reconnaître des infiltrations étendues qui sans elle n'auraient pu être soupçonnées. Ainsi, chez un malade atteint de néphrite interstitielle, nous avons pu avec M. Javal reconnaître par la balance qu'un excès de 6 litres d'eau infiltrait les tissus, alors qu'aucune trace d'œdème ne pouvait déceler un tel supplément d'hydratation. Les symptômes viscéraux, tels que la dyspnée, présentée par ce malade étaient dus uniquement à des infiltrations profondes des organes. La preuve en fut donnée par le régime carné déchloruré qui, en quelques jours, occasionna une chute de poids de quelques kilogrammes, en même

temps que la disparition des symptômes. Chez de tels sujets les organes doivent être infiltrés d'un œdème histologique semblable à celui que MM. Achard et Lœper avaient constaté entre les faisceaux musculaires des animaux après ligature du pédicule rénal.

La ligne rouge inscrite sur le graphique ci-contre indique la courbe du poids du malade dont nous avons plus haut rapporté l'histoire. On voit que chez ce sujet soumis alternativement à des régimes chlorurés et déchlorurés, elle suit les oscillations de la rétention des chlorures.

Chez un brightique soumis à un régime dont on connaît la teneur en chlorures, la courbe du poids peut montrer, avec une exactitude suffisante pour le médecin, si le sel ingéré est ou n'est pas retenu dans l'organisme. On voit quel secours précieux la balance peut apporter dans la pratique. Elle est, d'après nos recherches, l'instrument clinique indispensable et presque toujours suffisant pour régler, au point de vue des chlorures, le régime diététique des sujets en puissance ou en imminence d'infiltration œdémateuse. Il y a là un point de pratique sur lequel on ne saurait trop insister.

Chlorurémie. — Les chlorures retenus dans les tissus au cours du mal de Bright n'occasionnent pas seulement le grand syndrome de la chlorurémie, syndrome caractérisé par une hydratation rapide provoquant la formation d'œdèmes étendus, avec oligurie, hypochlorurie et souvent poussée d'albuminurie. Les symptômes de la chlorurémie peuvent être beaucoup plus effacés et la fixation des chlorures en des points localisés et profonds de l'organisme peut, en dehors même de tout œdème apparent, prêter à l'éclosion de symptômes viscéraux qui ont été englobés jusqu'ici dans le cadre de l'urémie.

En calculant la quantité de chlore évacué par l'estomac dans le vomissement total de certains urémiques, nous avons constaté que, d'ordinaire, elle dépassait la quantité urinée et la quantité absorbée. Certains jours, tel malade n'absorbait que de l'eau lactosée et vomissait de l'eau salée.

Le vomissement chlorurémique apparaît dans nombre de cas comme une déchloruration de fortune, petit moyen de défense employé par l'organisme pour se débarrasser en partie du chlorure que le rein ne peut éliminer.

On savait que les vomissements des brightiques renferment souvent une notable quantité d'urée. Nos recherches prouvent que l'urémie gastrique entre souvent dans le syndrome de la chlorurémie.

L'organisme emploie parfois contre la chlorurémie de petits moyens

de défense. La diarrhée, comme l'a montré M. Javal, est un de ces petits moyens; le vomissement, comme nous venons de le voir, peut être un moyen plus énergique, mais encore insuffisant. Seuls les reins peuvent assurer une élimination suffisante; mais il n'en est pas moins intéressant de montrer par quels moyens accessoires l'organisme essaie parfois de se débarrasser du sel qui l'encombre et comment, chez certains brightiques, la cure de déchloruration peut faire cesser les vomissements, lorsqu'ils sont fonction de la chlorurémie.

Enfin, dans un certain nombre de cas, toute une série de symptômes nerveux qui éclatent au cours du mal de Bright ne reconnaissent pas d'autre cause que l'imprégnation chlorurée des centres corticaux et bulbaires : l'action puissante et rapide de la diète chlorurée montre bien s'ils étaient fonction de la chlorurémie.

III

Dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et les autres substances éliminées. — A certaines périodes de l'évolution des néphrites, le rein peut être frappé d'insuffisance partielle portant avant tout sur l'élimination des chlorures. Nous avons montré, en effet, que cette fonction d'élimination du sel était dans le rein bien spécialisée. Elle peut être troublée pour son propre compte, alors que d'autres fonctions d'élimination demeurent encore intactes. Ainsi, chez des malades atteints de néphrite à prédominance épithéliale, alors que les troubles de l'élimination chlorurée étaient le plus marqués, nous avons constaté que non seulement l'élimination du bleu de méthylène était restée normale, mais que souvent l'élimination de l'urée était exagérée par rapport aux substances azotées ingérées. Au cours de la néphrite épithélialo, on peut donc observer une dissociation des troubles de la perméabilité même entre les substances naturellement éliminées, entre les chlorures, les phosphates et l'urée.

Ainsi, chez certains sujets arrivés à la période terminale du mal de Bright, alors que l'imperméabilité pour les chlorures était devenue presque absolue, réduite à quelques centigrammes, et que le malade en mourait, nous avons vu jusqu'aux derniers jours la perméabilité à l'urée et aux phosphates conservée dans des proportions très considérables.

Variations de la perméabilité du rein pour le chlorure de sodium au cours du mal de Bright. — La notion de l'imperméabilité rénale relative pour le chlorure de sodinm est d'une importance capitale. Une dose de sel ingéré par un brightique peut être plus ou moins nocive suivant le degré d'imperméabilité rénale qui en règle la rétention.

L'imperméabilité du rein pour le chlorure de sodium n'est jamais absolue, mais elle peut être considérable. On observe souvent des brightiques œdémateux qui, dans la période terminale de la maladie, ne rendent plus que quelques centigrammes de chlorure de sodium par jour dans leurs urines. Au cours de la maladie, un brightique, même lorsqu'il a une très grande tendance à faire dcs œdèmes, élimine encore, en général, plusieurs grammes de chlorure de sodium par ses urines.

En forçant peu à peu la dose de chlorure ingéré, on pourrait voir jusqu'où va la tolérance rénale pour le chlorure de sodium, et établir à quel moment le bilan des chlorures se traduit par une rétention dans l'organisme. On serait ainsi fixé sur le degré d'imperméabilité rénale du brightique en observation.

Ce degré d'imperméabilité partielle est, dans la pratique, très difficile à fixer avec précision, car non seulement il diffère beaucoup pour chaque sujet, mais encore il varie chez le même individu aux différentes époques de la maladie.

Lorsqu'un brightique n'est pas parvenu à la phase cachectique de son affection, l'imperméabilité n'est en tous cas que relative.

En un mot, le rein peut suffire encore à l'élimination d'une dose restreinte de chlorure de sodium. Si cette dose n'est pas dépassée dans l'alimentation, on n'observera pas de rétention. Ainsi tel sujet peut être atteint d'une imperméabilité relative qui ne se révèle ni à lui ni à son médecin, parce que son système glomérulo-tubulaire suffit encore à l'élimination de la dose relativement considérable des chlorures contenus dans un régime alimentaire ordinaire. Que survienne une chloruration alimentaire intensive, et tout le sel en excès qui ne pourra être éliminé par le rein sera retenu par les tissus, dont il provoquera l'hydratation.

La notion de l'imperméabilité relative du rein de certains brightiques nous explique chez eux l'action curative si remarquable du régime déchloruré.

Supposons qu'à un de ces brightiques atteint d'imperméabilité rénale relative et infiltré d'œdèmes à la suite d'une période d'alimentation largement chlorurée, on impose brusquement un régime aussi peu chloruré que

possible, ne contenant, par exemple, que 1 gr. 50 de chlorure de sodium, quantité très inférieure à celle que les reins peuvent encore éliminer. Si l'appareil circulatoire a conservé sa force, ce qui est la règle chez un brightique à prédominance épithéliale, les liquides d'infiltration seront chassés par l'impulsion cardio-vasculaire, et les réserves chlorurées mobilisées pourront être éliminées par le rein, dans la proportion comprise entre la quantité de sel absorbé et la quantité de sel pour laquelle le rein est encore resté perméable. La perte des chlorures préalablement retenus en excès dans l'organisme continuera à se faire dans la proportion de la perméabilité conservée, tant que le régime hypochloruré sera imposé au malade.

On voit ainsi le même malade faire des œdèmes sous l'influence d'une alimentation riche en sel, en éliminant beaucoup moins de chlorure de sodium qu'il n'en absorbe, et on le voit ensuite perdre ses œdèmes et son poids sous l'influence d'un régime hypochloruré, parce que l'imperméabilité de son rein, qui n'est que relative, lui permet de perdre alors plus de sel qu'il n'en absorbe. Chez le brightique, le régime déchloruré a donc sur les œdèmes une véritable action curative.

Chez le malade dont nous avons plus haut rapporté l'histoire, dans les périodes où les doses quotidiennes de chlorure de sodium ingérées étaient 1 gr. 50, 2 gr. 35 et 5 gr. 50, les quantités éliminées étaient toujours supérieures à ces chiffres; le poids du malade diminuait parallèlement, comme le prouve le tableau. Ce fait montre que les réserves de chlorure de sodium accumulées dans les tissus pouvaient encore s'éliminer en plus des quantités ingérées.

Au contraire, avec une ingestion quotidienne de 11 gr. 50 et *a fortiori* de 15 gr. 50 et de 20 gr. 50, les quantités de chlorures ingérées ne s'éliminaient pas et s'infiltraient en partie dans les tissus. On peut donc en conclure qu'à cette époque la perméabilité rénale était conservée pour une dose variant de 5 gr. 50 à 11 gr. 50 de chlorure de sodium ingéré.

Un mois après la dernière période inscrite sur notre tableau, la perméabilité rénale de notre malade pour le chlorure de sodium s'était améliorée, mais non complètement rétablie. Ses reins pouvaient suffire à l'élimination de la dose quotidienne de 11 gr. 50 de chlorures, mais non pas à celle des 16 gr. 50 qu'on lui faisait absorber. A ce moment, la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium était donc comprise entre 11 gr. 50 et 16 gr. 50, et le malade aurait pu supporter un régime alimentaire

ordinaire, qui le plus souvent ne renferme pas plus de 10 à 12 grammes de chlorure de sodium; la même alimentation, à l'époque où la capacité d'élimination était inférieure à 11 gr. 50, aurait provoqué chez lui la rétention du sel et les œdèmes.

Lorsque chez un malade la limite de perméabilité aux chlorures est voisine des doses contenues ordinairement dans l'alimentation, on conçoit que, sous l'influence de régimes non contrôlés, des œdèmes puissent apparaître à la suite de simples excès de nourriture.

A côté de l'imperméabilité rénale, il faut compter aussi avec l'état de chloruration de l'organisme. Moins le malade aura antérieurement accumulé de chlorure de sodium en excès dans ses tissus, et plus il aura de chances d'éliminer les doses qu'il ingérera.

A certaines périodes de la maladie, chez certains brightiques, la perméabilité aux chlorures semble se rétablir spontanément d'une façon presque complète. Nous avons suivi des malades qui, entrés à l'hôpital avec de l'œdème, pouvaient au bout de peu de temps, voir leurs œdèmes disparaître malgré l'ingestion quotidienne de 20 grammes de chlorures.

Chez l'un d'eux, la cure de déchloruration, sans effet sur les œdèmes périphériques, qui disparaissaient spontanément, a eu une action manifeste sur l'albuminurie seule, qu'elle a diminuée de moitié.

Chez certains brightiques, le régime lacté peut être inefficace et même nuisible parce qu'il contient trop de chlorures encore, par rapport à la perméabilité. Il faut essayer de le remplacer alors par une alimentation qu'on puisse, à volonté, rendre plus pauvre en chlorures que la quantité de lait indispensable pour assurer la ration d'entretien. Nous avons vu comment, avec un régime solide des plus variés, on peut répondre à cette exigence.

Dans la pratique, il est difficile souvent de dresser des bilans rigoureux d'échanges chlorurés et de préciser le degré de l'imperméabilité rénale pour le chlorure de sodium. Pour être renseigné, il est inutile d'avoir recours à des épreuves de chloruration alimentaire excessives; il suffit de connaître la teneur en chlorures d'un régime restant toujours isothermique et isohydrique. Lorsque la perméabilité est suffisante pour permettre la déchloruration avec le régime prescrit, on peut suivre pas à pas la diminution de l'hydratation, en pesant tous les jours le brightique œdématié. La balance suffit alors à indiquer si la ration de chlorure de sodium se tient bien au-dessous de la limite de perméabilité. On pourra alors, suivant les cas, soit diminuer la sévérité du régime hypochloruré,

soit au contraire prescrire une cure de déchloruration de plus en plus rigoureuse jusqu'à disparition complète des œdèmes.

La durée et la sévérité de la cure de déchloruration instituée chez le brightique doit être réglée d'après la durée et d'après le degré de la rétention rénale pour les chlorures.

Chez certains sujets, cette rétention n'est que passagère, procède par poussées aiguës et déjà, après quelques semaines, un régime normalement chloruré peut être à nouveau supporté. Chez d'autres malades, au contraire, l'imperméabilité rénale pour les chlorures peut persister pendant de longues semaines ; en ce cas, le régime de déchloruration doit être prolongé tant que dure la rétention. Un de nos malades, dont l'imperméabilité était telle que jamais il ne put arriver pendant cinq mois à éliminer 4 grammes de chlorure de sodium en 24 heures, a, pendant tout ce temps, été soumis avec succès à la cure de déchloruration.

Action de la chloruration et de la déchloruration sur l'albuminurie. — Nous avons mis en évidence l'influence du chlorure de sodium ingéré sur l'albuminurie de certains brightiques.

On voit sur notre graphique l'évolution remarquable suivie par la courbe de l'albuminurie : elle varie toujours dans le même sens que l'hydratation et la chloruration des tissus, s'élevant ou s'abaissant avec elles et dans des proportions considérables.

Ce rapport entre le degré de l'albuminurie et le degré d'hydratation et de chloruration est un fait plein d'intérêt qui, sans être constant, s'observe très fréquemment. Ce fait a été rapidement confirmé par divers observateurs qui, pour l'expliquer, ont émis des opinions différentes. M. Dufour a pensé qu'il s'agissait d'une action toxique du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. M. Claude croit qu'il s'agit d'une incapacité fonctionnelle du rein, dû au surmenage imposé par une élimination trop considérable de chlorures. M. Achard croit plutôt que les chlorures agissent en quelque sorte mécaniquement, en tant que molécules encombrantes. MM. Castaigne et Rathery ont montré qu'*in vitro* les solutions de chlorure de sodium n'ont pas d'action toxique sur l'épithélium rénal et ils en concluent que le sel peut être osmonocif, mais non à proprement parler toxique pour l'épithélium rénal. Les expériences récentes de MM. Lesné et Ch. Richet fils ont établi, d'autre part, qu'on diminuait la toxicité des poisons en injectant en même temps qu'eux du chlorure de sodium.

C'est l'œdème qui, suivant nous, en se localisant au niveau du rein, du

fait de la rétention chlorurée, augmente dans certains cas l'albuminurie et parfois même le degré de cette rétention. Une infiltration œdémateuse est fréquemment visible au microscope au niveau du tissu cellulaire, et les cellules épithéliales des tubuli, comme l'avaient déjà constaté Cornil et Brault, apparaissent parfois énormes et gorgées de liquide.

IV

Chloruration et déchloruration chez les cardiaques. — Nous avons recherché avec MM. Froin et Digne si les régimes de chloruration et de déchloruration n'avaient pas la même action sur les œdèmes cardiaques que sur les œdèmes brightiques.

Nous avons tout d'abord constaté que tout cardiaque n'est pas sensible à l'ingestion du chlorure de sodium. Si le système cardio-vasculaire a conservé une énergie suffisante, le sel est éliminé par les urines au fur et à mesure de son absorption, et l'hydratation fait défaut. Si le cœur et les vaisseaux ont, au contraire, perdu de leur force et de leur contractilité, au moment de la reprise de la chloruration alimentaire, l'hydratation et les œdèmes peuvent réapparaître avec autant de rapidité que, chez certains brightiques en état d'insuffisance, l'élimination chlorurée.

Ainsi, sous l'influence d'une ingestion quotidienne supplémentaire de dix grammes de chlorure de sodium, nous avons vu chez un cardiaque le poids augmenter de 2 kil. 800 en trois jours ; chez un autre cardiaque, le poids s'est élevé de 7 kil. 200 en sept jours, et chez une troisième enfin de 1 kil. 350 en huit jours.

Chez les cardiaques en état d'hydratation, nous avons vu le régime déchloruré arrêter le poids dans sa marche ascendante, et nous n'avons jamais noté qu'une faible diminution du poids, lorsque le régime était maintenu isohydrique. MM. Vaquez et Laubry ont obtenu, de leur côté, des résultats identiques.

Dans des cas d'ascite, MM. Achard et Paisseau, M. Chauffard et nous-même avons constaté l'action hydropigène de la chloruration et l'action simplement suspensive qu'exerce sur l'épanchement la déchloruration.

Si, chez le brightique, on assiste souvent à des effondrements de poids que l'on observe rarement chez les cardiaques, c'est parce qu'au cours

des cardiopathies les conditions de la chloruration sont tout autres qu'au cours des néphrites.

Chez le cardiaque, en effet, la chloruration est pour ainsi dire passive ; elle est régie par des actes mécaniques et des conditions d'hydrostatique qui n'existent pas chez les brightiques à prédominance épithéliale. Le chlorure ingéré, entraîné par le courant osmotique dévié, va s'accumuler dans les régions où, sous l'influence de la défaillance cardio-vasculaire, la stase est déjà le plus marquée. Le sel attire à leur niveau de nouvelles quantités de liquide et les infiltrations en augmentent d'autant.

Il est plus facile pour le sel ingéré de pénétrer dans les tissus d'un cardiaque que d'en sortir. En supprimant le sel du régime d'un tel malade, on supprime du même coup une cause d'hydratation, et on arrête le progrès des infiltrations; mais de ce fait on n'a pas rendu au système cardio-vasculaire l'énergie qui lui manque. Aussi, la chasse sanguine ne s'étant pas améliorée, le poids reste ce qu'il était ou ne baisse que dans des proportions minimes. Voilà pourquoi le régime déchloruré, qui a sur les œdèmes du brightique une véritable action curative, a plutôt une action suspensive sur l'œdème des cardiaques.

V

Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain. — Nous avons recherché si, chez l'homme sain, on ne pouvait pas, dans une certaine mesure, faire varier parallèlement la chloruration et l'hydratation de l'organisme.

Nous avons étudié à ce sujet trois hommes normaux; chez deux d'entre eux nous avons vu que, en passant brusquement d'un régime chloruré à un régime aussi peu chloruré que possible, et inversement, on pouvait observer un écart de poids maximum de 2 kilogrammes et parallèlement une différence de 10 à 12 grammes dans la chloruration de l'organisme.

On voit donc toute la différence qui existe entre les variations de l'hydratation physiologique et les variations d'hydratation qui constituent le préœdème brightique. Rappelons que le brightique, dont nous avons rapporté plus haut l'histoire en détail, devait s'hydrater d'au moins

6 kilogrammes avant qu'apparaissent les premières manifestations cliniques de l'œdème.

Une certaine quantité d'eau flottante peut donc être reprise ou abandonnée par l'organisme normal. L'entrée ou la sortie en est réglée en partie par les variations de la chloruration. Ainsi s'expliquent ces variations de quelques centaines de grammes si rapidement et si facilement obtenues au début de cures d'amaigrissement et qui sont dues en partie à la déshydratation.

Dans la pratique, on ne passe jamais d'un régime très chloruré à un régime aussi peu chloruré que possible, comme l'ont fait nos deux premiers sujets. Or, quand on n'impose pas à un homme normal des régimes présentant des différences de chloruration extrêmes, on n'observe que de petites variations de poids par hydratation ou déshydratation. C'est ce qui est arrivé à notre troisième sujet qui, à aucun moment, n'a été soumis à un régime de déchloruration rigoureuse. Aussi les oscillations du poids n'ont pas dépassé 400 ou 500 grammes.

VI

Étude sur l'action déchlorurante de quelques diurétiques. — Ce que nous savons de l'action hydropigène du chlorure de sodium retenu permettait de penser que les diurétiques les plus aptes à provoquer la polyurie et la fonte des œdèmes, au cours des hydropisies d'origine rénale, devaient agir surtout en provoquant la polychlorurie. Nous avons, à ce point de vue, étudié l'action de quelques-uns de ces médicaments. Pour que la comparaison soit plus exacte, nous avons essayé successivement divers diurétiques chez le même malade soumis à des conditions de diététique telles que le bilan de l'eau et des chlorures pouvait être exactement dressé.

Les sels de potasse et de scille se sont montrés des diurétiques peu efficaces, empêchant parfois l'hydratation de progresser et arrêtant le poids dans sa marche ascendante, mais ne déterminant jamais qu'une légère élévation de la diurèse et de l'élimination chlorurée.

La digitale, qui, chez l'asystolique hydropique, provoque, comme on le sait, une polyurie avec polychlorurie abondante, en rendant au cœur et aux vaisseaux une partie de leur force et de leur contractilité, n'a jamais pro-

duit chez nos brightiques à prédominance épithéliale qu'une diurèse tardive et peu abondante. Le taux des chlorures éliminés n'a jamais été chez eux que faiblement relevé; il est toujours resté inférieur à celui des chlorures ingérés, de sorte qu'il n'y a pas même eu amorce de déchloruration, ni de déshydratation.

La théobromine, au contraire, a provoqué chez nos malades une diurèse avec polychlorurie intense. Chez l'un d'eux, soumis constamment à un régime alimentaire rigoureusement invariable et présentant toujours la même teneur en chlorures, le médicament a entraîné une deshydratation tellement rapide par polyurie et polychlorurie, que le poids s'est abaissé de 6 kilog. 500 en quatre jours.

La diurétine, dont la théobromine est l'élément actif, et la théocine, qui est un isomère de la théobromine, ont produit aussi une déshydratation et une déchloruration rapides.

La théobromine s'est donc montrée le remède puissant qu'est la digitale pour le cardiaque. C'est là un résultat classique, mais la différence entre les échanges chlorurés, observée chez un brightique œdémateux, sous l'influence de la digitale d'une part et de la théobromine d'autre part, est un des points sur lesquels nous avons spécialement attiré l'attention.

Nos analyses ont établi que les médicaments les plus aptes à rétablir la diurèse chez les brightiques se sont montrés les déchlorurants les plus puissants.

Les bienfaits de la diète chlorurée, qui exerce une action aussi bien préventive que curative sur la chlorurémie en rationnant un aliment nocif pour le rein malade, ne doivent pas nous empêcher de mettre en usage, chaque fois qu'il peut être utile de presser la déshydratation, les diurétiques rénaux qui ont déjà fait leurs preuves dans la pratique, et qui sont de bons adjuvants du traitement diététique, parce qu'ils sont d'excellents agents de déchloruration.

Chez certains brightiques, à certaines périodes de leur maladie, alors que la théobromine s'est montrée inefficace, la cure de déchloruration peut avoir une action des plus puissantes. Ainsi, chez un brightique que nous avons récemment observé avec M. Javal, malgré l'usage de la théobromine, les œdèmes augmentaient et le poids s'élevait chaque jour de un kilogramme environ. En soumettant le malade au régime déchloruré, nous avons vu, malgré la suppression de la théobromine, le poids tomber de vingt-trois kilogrammes en onze jours.

VII

En résumé, à la suite d'une série de recherches, nous sommes parvenus à définir et à fixer les règles de la cure de déchloruration.

Nous avons montré au préalable comment le chlorure de sodium, corps indispensable à la vie, chargé par le jeu incessant de ses molécules d'équilibrer la tension osmotique des humeurs et d'assurer la facilité des échanges, corps répandu dans la nature avec une profusion telle qu'aucun aliment n'en est jamais complètement dépourvu, inoffensif pour l'homme sain qui par goût en absorbe sans cesse au delà de ses besoins, peut provoquer l'infiltration des tissus et l'apparition des œdèmes, s'il est retenu en excès dans l'organisme, au cours de certains états pathologiques.

Nous avons posé le problème au lit du malade, en nous plaçant pour le résoudre dans toutes les conditions requises en médecine expérimentale. Isothermie et isohydrie du régime, notation rigoureuse et continuelle du poids, bilan d'ingestion et d'élimination des chlorures dressé pendant de longues périodes, telles sont les conditions d'observation que nous nous sommes imposées pour l'étude de nos malades. Nous avons pu, de la sorte, rigoureusement établir que chez certains de nos brightiques, la seule addition ou la seule suppression d'une dose de chlorure alimentaire suffisait, en dehors de toute autre intervention, à provoquer, au gré du médecin, l'hydratation ou la déshydratation de l'organisme.

La méthode d'investigation que nous avons mise en usage nous a donc conduits à une solution d'une précision et d'une simplicité que l'analyse des phénomènes biologiques, en raison de leur complexité ordinaire, permet rarement d'atteindre.

Nous avons été amenés par la suite naturelle de nos recherches à montrer les rapports de la chloruration et de l'albuminurie et à introduire en clinique les notions du préœdème, de la chlorurémie et de la perméabilité rénale relative pour le chlorure de sodium.

C'est cette notion de la perméabilité relative qui nous explique pourquoi le lait, qui doit avant tout ses qualités à sa faible chloruration, peut être un aliment trop salé encore pour certains brightiques dont le rein est presque complètement fermé pour les chlorures. C'est sur de tels malades que la cure de déchloruration nous fait assister parfois à ce

spectacle inattendu d'un albuminurique infiltré d'œdèmes, plus amélioré par un régime carné et amylacé privé de sel, que par le régime lacté, jusque-là prescrit comme le seul salutaire.

La cure de déchloruration telle que nous l'avons proposée est une méthode générale de diététique dont la portée a rapidement dépassé les premières indications. Elle est devenue, pour une série d'états morbides, une des bases de l'hygiène alimentaire.

ÉTUDES SUR LA FIÈVRE TYPHOÏDE

INFECTIONS A COLIBACILLES ET A PARACOLIBACILLES

LE BACILLE DE LA DYSENTERIE

ÉTUDES DIVERSES SUR LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Bactériologie de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de la Société anatomique*, 1886.

Une épidémie de famille de fièvre typhoïde. En collaboration avec M. DREYFUS-BRISAC. *Gazette hebdomadaire*, 1886.

Le bacille typhique. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société médicale des Hôpitaux*, mars 1887.

L'eau de rivière et la fièvre typhoïde à Paris. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de l'Académie de médecine*, mars 1887.

Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Archives de Physiologie*, avril 1887.

Immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par les substances solubles. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société de Biologie*, 3 mars 1888.

Vaccination des animaux contre la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

Septicémie typhoïde. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890.

Différenciation du bacille typhique et du colibacille. De la prétendue spontanéité de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Académie de médecine* et *Bulletin médical*, octobre 1891.

Nouvelles recherches sur la différenciation du bacille typhique et du bacterium coli commune. En collaboration avec M CHANTEMESSE. *Société de Biologie*, novembre 1891.

Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1892.

Essais de sérothérapie appliquée à la fièvre typhoïde humaine. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 janvier 1893.

Des suppurations froides consécutives à la fièvre typhoïde. Spécificité clinique et bactériologique de l'ostéo-myélite typhique. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 novembre 1893.

Ostéo-myélite costale ayant évolué pendant dix ans à la suite d'une fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 décembre 1893.

Ostéo-périostites multiples consécutives à la fièvre typhoïde. Absence du bacille d'Eberth dans le pus. En collaboration avec M. TUFFIER. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 mars 1896, p. 323.

Ostéite typhique débutant au cours de la maladie et disparaissant au moment de la défervescence. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 mars 1896, p. 325.

A propos d'une épidémie de fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juillet 1899, p. 679.

Fluxion parotidienne au cours d'une fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 décembre 1899, p. 980.

A propos de la dothiénentérie apyrétique. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1900, p. 53.

A propos de la diazo-réaction d'Ehrlich. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1900, p. 54.

A propos de l'alimentation dans la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 février 1900, p. 166.

A propos de la fièvre typhoïde consécutive à la grippe. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juin 1900, p. 703.

Fièvres typhoïdes à début brusque. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juin 1900, p. 726.

A propos des douleurs au niveau de la vésicule biliaire, simulant la cholécystite chez les typhiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juin 1900, p. 736.

Les pleurésies typhoïdiques. En collaboration avec M. Prosper Merklen. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1900, p. 924.

Existence de la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 juin 1901, p. 624.

La réaction de fixation de Bordet avec les bacilles morts. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société de Biologie*, 22 juin 1901, p. 673.

Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société de Biologie*, 5 octobre 1901, p. 841.

Collections sous-cutanées purulentes ou huileuses à bacilles d'Eberth développées à la suite d'injections médicamenteuses au cours de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1902, p. 33.

Localisation du bacille d'Eberth chez des typhiques au niveau d'organes préalablement lésés (adénite cervicale, kyste de l'ovaire). En collaboration avec M. Ravaut. *Société médicale des Hôpitaux*. 29 janvier 1902, p. 45.

Recherche du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. *Société médicale des Hopitaux*, 5 décembre 1902, p. 1066.

A propos de la fièvre typhoïde prolongée. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 janvier 1903, p. 32.

A propos du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1903, p. 721.

A propos d'un cas de pleuro-typhus. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1903, p. 1196.

Pleurésie typhoïdique. En collaboration avec M. Lemierre. *Société de Biologie*, 21 novembre 1903, p. 1431.

Les congestions pulmonaires dans la fièvre typhoïde (Clinique faite à l'hôpital Cochin) publiée dans le *Journal des Praticiens*, 28 novembre 1903, p. 775.

La diazo-réaction d'Ehrlich. En collaboration avec M. F. Bezançon. *Traité de Pathologie générale*, t. VI, p. 570.

I

Durant plusieurs années, en collaboration avec M. Chantemesse, j'ai consacré une série de recherches à la bactériologie de la fièvre typhoïde.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler quelles étaient nos connaissances sur le virus de cette maladie au commencement de l'année 1886, époque à laquelle nous en avons commencé l'étude.

Eberth avait découvert des bacilles sur des coupes de rate et de ganglions mésentériques, provenant de typhoïdiques. Gaffky, en 1884, avait coloré et cultivé des microbes dans une vingtaine d'autopsies, mais il n'avait pu produire aucun effet pathogène par l'inoculation aux animaux.

Seuls Fränkel et Simmonds disaient avoir réussi à infecter des souris avec le bacille d'Eberth ; Sirotinin, Beumer et Peiper niaient l'exactitude de leurs conclusions et ne voyaient dans la mort des animaux que le résultat d'une intoxication par les corps mortifiés des microbes, intoxication qu'on pouvait reproduire avec les cultures de germes quelconques tués par la chaleur. Michaël et Mœrs avaient découvert dans l'eau la présence d'un microbe analogue à celui d'Eberth, mais leurs affirmations étaient battues en brèche par l'école de Pettenkofer.

Telles étaient au début de nos recherches les notions acquises sur le germe de la fièvre typhoïde.

Il était important de savoir si le bacille vu par Eberth et incriminé par Gaffky était bien le microbe spécifique de la maladie ou s'il n'était pas un germe banal d'autopsie. Il était ensuite intéressant de rechercher quelles méthodes pouvaient permettre de distinguer ce microbe de ceux avec lesquels on pourrait le confondre. Dans la nature, comment était-il apporté à notre contact ? Quelles étaient ses conditions d'existence et ses éléments d'activité ? Ne pouvait-on parvenir à réaliser une infection typhique chez les animaux ?

Nous avons essayé de contribuer à la solution de ces divers problèmes. Nous avons durant plusieurs années combattu pour la spécificité du bacille d'Eberth, à une époque où beaucoup doutaient encore. Nous nous sommes efforcés de multiplier les preuves en faveur de cette spécificité. Avec le temps, tous les faits que nous avons rapportés à ce sujet ont reçu leur confirmation.

II

Caractères biologiques et morphologiques du bacille typhique. — Nous avons fait une série de recherches sur le cadavre et sur le vivant; nous avons repris l'étude des caractères morphologiques et biologiques du microbe, des procédés de culture et de coloration permettant de le dépister. Ces constatations nous ont permis d'affirmer que la fièvre typhoïde était produite par un microbe à caractères spéciaux.

Une planche annexée à l'un de nos premiers mémoires montre les formes diverses que peut présenter le bacille typhique aux différentes phases de son évolution, fait intéressant, surtout pour l'époque où il a été publié, au point de vue du polymorphisme présenté par un seul et même microbe.

Nous avons prouvé que l'espace clair observé parfois au centre du bacille n'était pas une spore, comme on l'avait souvent prétendu, mais une dégénérescence partielle du protoplasma, et que ce caractère commun à beaucoup de microbes n'avait pas pour le diagnostic du bacille typhique la valeur qu'on avait voulu lui prêter.

Nous avons fixé la température-limite de culture et de résistance du microbe : nous avons étudié sa résistance au froid et à la dessiccation, la durée de sa vitalité dans les matières fécales et dans les eaux de qualités diverses; nous avons indiqué que le meilleur désinfectant des matières fécales des typhiques paraît être le chlorure de chaux.

Nous avons montré que si l'on sème du bacille typhique en strie à la surface d'un tube de gélatine et si, au bout de quelques jours, on enlève avec un couteau de platine la culture qui s'est développée, un nouvel ensemencement de bacille typhique sur la surface ainsi détergée ne donne lieu à aucun développement. Ce fait a été bientôt confirmé par M. Würtz. Cet auteur a constaté de plus que si le milieu était réfractaire envers le bacille typhique, il ne l'était pas envers d'autres microbes tels que le colibacille, et il a tiré de ce fait un procédé de différenciation des deux germes. La réaction est si sensible qu'elle permet même de distinguer entre eux certains types de colibacilles, comme l'ont vu MM. Achard et Renault; elle nous a aidé à différencier les unes des autres certaines espèces de paracolibacilles.

Spécificité du bacille typhique. — On avait voulu, il y a une quinzaine d'années, enlever au bacille typhique sa spécificité, en l'identifiant au colibacille. Dans une série de polémiques, nous avons répondu aux divers arguments énoncés. En nous appuyant sur la clinique et sur l'anatomie pathologique, nous avons montré que le colibacille, en passant par l'organisme humain, ne prend pas de caractères éberthiformes, comme on l'avait supposé, et qu'il conserve, au contraire, tous ses caractères propres ; il ne sait déterminer que des lésions multiples et banales, et jamais les lésions spécifiques de la dothiénentérie.

Au point de vue technique, nous avons toujours soutenu que le bacille typhique et le colibacille, sous des apparences de similitude, ne présentent que des différences. Avant l'application du phénomène de l'agglutination, nous avions donné un procédé simple, facile et rapide, employé dans tous les laboratoires, permettant en quelques heures de différencier ces deux microbes, alors même qu'ils ont vieilli en passant de culture en culture et qu'ils paraissent donner même réaction sur pomme de terre. Des bouillons additionnés de lactose et ensemencés avec le colibacille donnent, en moins d'un jour, des bulles de fermentation qui manquent toujours, lorsque ces bouillons sont ensemencés avec le bacille typhique.

La liste serait trop longue à dresser de tous les expérimentateurs qui ont bien voulu contrôler ce procédé. M. Würtz, en ajoutant de la liqueur de tournesol aux milieux lactosés, a trouvé, on le sait, une application élégante de notre procédé. De nombreux procédés, toujours basés sur le même principe, ont depuis été proposés ; le plus sensible est celui de Grimbert qui emploie une solution de peptone lactosée et tournesolée.

III

Inoculation du bacille typhique aux animaux. — On sait que Gaffky inocula, sans résultat, des cultures de bacilles typhiques à différentes espèces animales. Fränkel et Simmonds, Michaël, Fodor, Seitz furent plus heureux dans leurs tentatives ; mais bientôt surgirent les contradictions de Sirotinin, de Beumer et Peiper. Pour ces auteurs, comme nous l'avons rappelé au début de ce chapitre, les animaux succombaient à une intoxication par les substances solubles et non à une infection typhique par généralisation du microbe.

En 1887, nous entrions dans le débat et nous montrions que le bacille typhique, retiré fraîchement du corps humain, était parfois doué d'une certaine virulence, vivait et se multipliait dans le corps de la souris, et qu'on le retrouvait dans le sang et les organes, après l'avoir déposé dans le tissu cellulaire. En se généralisant de la sorte, il déterminait donc bien une infection véritable.

Exaltation de la virulence du bacille typhique. — Pour le cobaye et le lapin, le bacille typhique est souvent si peu actif que nous avons recherché une méthode permettant d'exalter la virulence de ce microbe et de la transformer en une virulence fixe, capable de provoquer chez les animaux une infection à type réglé, toujours semblable à elle-même. En 1892, avec M. Chantemesse, nous avons obtenu ce résultat par l'emploi de la méthode suivante. Si, en même temps que l'on inocule dans le tissu cellulaire d'un cobaye 4 cc. d'une culture typhique sans virulence, on injecte dans son péritoine 8 à 10 cc. d'une culture de streptocoques exposée au préalable à 60°, l'animal succombe en général à cette double inoculation, en moins de vingt-quatre heures, avec généralisation du bacille typhique. En poussant ainsi l'expérimentation d'animal à animal jusqu'au vingt-cinquième passage, nous sommes arrivés à rendre un bacille typhique, préalablement inactif, assez virulent pour tuer le cobaye à dose de 3/4 de cc. en injection sous-cutanée, ou à la dose de 4 à 5 gouttes en injection intra-péritonéale. Le virus est alors exalté de façon telle qu'il est capable d'amener la mort en quinze ou dix-huit heures, suivant un cycle déterminé, avec généralisation du microbe dans les organes. Nous n'avons pas demandé à l'expérimentation plus qu'elle ne pouvait donner, et nous n'avons pas eu la prétention d'inoculer à la souris ou au cobaye une maladie calquée sur la fièvre typhoïde de l'homme. Nous avons simplement voulu déterminer avec le bacille d'Eberth une septicémie nous permettant de manier sa virulence. La question si épineuse de l'infection typhique était ainsi déplacée et nous pouvions, dès lors, aborder des tentatives d'immunisation et de sérothérapie expérimentales.

Immunisation des animaux par les substances solubles. — Dès 1888, avec M. Chantemesse, nous avons vacciné des souris en leur inoculant des doses successives de cultures stérilisées de bacilles typhiques. Nos expériences sur ce sujet comptent parmi les premiers essais de vaccination par substances solubles, méthode dont les applications ont été depuis si

fécondes. En 1892, nous avons étendu aux cobayes et aux lapins ce procédé de vaccination par substances solubles.

Immunisation des cobayes par le sérum d'animaux vaccinés ou par le sérum d'hommes ayant eu la fièvre typhoïde. — En inoculant aux cobayes le sérum d'animaux préalablement vaccinés contre le virus typhique à l'aide de substances solubles, nous leur avons conféré l'immunité très rapidement, en quelques heures.

Nous avons, d'autre part, reconnu que le sérum humain, pris au déclin ou pendant la convalescence de la fièvre typhoïde, aussi bien que le sérum recueilli chez des personnes guéries de la maladie depuis quatre mois, quatre ans, et même vingt-deux ans, jouit toujours des propriétés préventive et immunisante. Le sérum des animaux sains et des hommes n'ayant jamais souffert de dothiénentérie ne possède pas en général ces propriétés; il est des cas cependant où ce sérum possède ces qualités préventives sans que la raison de ce fait soit facile à déterminer. L'immunité conférée par ces sérums vaccinaux, contrairement à celle conférée par les substances solubles, s'acquiert rapidement, en quelques heures, avec la faible dose d'un centimètre cube, mais elle est peu durable et disparaît en moins d'un mois. L'injection du sérum d'un animal immunisé ne produit aucune altération de la santé, même dans les premiers jours qui suivent l'immunisation.

Si le sérum prémunit contre l'envahissement par le bacille typhique, il ne prémunit pas contre l'empoisonnement par la toxine. Quelques jours après la vaccination par le sérum, lorsque les cobayes reçoivent l'inoculation d'épreuve, ils résistent. Ils sont immunisés contre *l'infection*, mais ils ne sont pas prémunis contre *l'intoxication* typhique. La dose de toxine, contenue dans un centimètre cube et demi de culture vivante, dose qui constitue l'inoculation d'épreuve, suffit à provoquer un amaigrissement rapide de l'animal, dont le poids se relève d'ailleurs au bout de quelques jours. L'immunité est donc chose complexe et les deux propriétés, de détruire le microbe vivant ou de résister à la toxine, peuvent être dans un même sérum absolument séparées.

Essais de sérothérapie expérimentale. — Nous avons tenté le traitement d'animaux en pleine infection (cobayes et lapins), avec le sérum d'animaux artificiellement immunisés et avec le sérum d'hommes ayant eu, depuis un temps variable, la fièvre typhoïde. Nous avons pu voir ainsi,

avec M. Chantemesse, que le sérum de cobaye immunisé présente des qualités thérapeutiques actives qui manquent au sérum du cobaye normal.

Le sérum humain, pendant la période de déclin de la fièvre typhoïde et à la veille de la convalescence, peut posséder déjà des qualités thérapeutiques très marquées. Le sérum d'un sujet guéri depuis quatre ans d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, celui d'une autre personne guérie depuis vingt-deux ans, possédait encore les mêmes propriétés thérapeutiques. Si le sérum d'anciens typhiques paraît posséder constamment des propriétés curatives, le sérum des sujets indemnes de fièvre typhoïde peut parfois avoir, lui aussi, de puissantes qualités thérapeutiques et immunisantes. D'après nos observations, sur trois personnes n'ayant pas eu la dothiénentérie, deux possédaient un sérum inactif. Le sérum de la troisième avait, au contraire, une action thérapeutique très puissante.

Une très faible dose de sérum (1/2 centimètre cube) peut donc amener la guérison, mais à condition qu'elle soit injectée peu de temps après l'inoculation active. Dans les essais de sérothérapie, ce qui importe plus que la question de dose du sérum à inoculer, c'est celle de la durée du temps écoulé entre le moment de l'infection et le début de traitement.

Premiers essais de sérothérapie appliqués à l'homme. — Les résultats ainsi obtenus devaient nous engager à rechercher si le sérum d'animaux immunisés n'aurait pas une action sur l'infection typhique humaine. Chez deux typhiques nous avons pratiqué, avec M. Chantemesse, l'injection sous-cutanée de sérum d'animaux immunisés.

Chez l'un d'eux qui, au 3e jour d'une fièvre typhoïde moyenne, reçut 10 centimètres cubes de sérum de cobayes immunisés, la température, 14 heures après l'inoculation, tomba de 40° à 37°5, mais le jour suivant, malgré une inoculation de 15 centimètres cubes, la température remonta à 40° et la maladie continua son cycle.

Chez le second malade, malgré l'inoculation de la dose énorme de 180 cc. de sérum, l'infection n'a subi aucun arrêt, et la maladie a continué son évolution. Ces deux essais constituent les premières tentatives de traitement de la fièvre typhoïde par le sérum d'animaux préalablement immunisés.

Depuis cette époque, la question est entrée dans une phase nouvelle : chez des chevaux immunisés pendant un long temps, non plus avec des corps bacillaires, mais avec une toxine typhique très active, dont il a réglé le mode de préparation, M. Chantemesse a obtenu un sérum puissant qui fournit les meilleurs résultats contre la fièvre typhoïde humaine.

IV

L'origine hydrique de la fièvre typhoïde. — Nous avons contribué, avec M. Chantemesse, à préciser le rôle de l'eau de boisson dans la genèse de la fièvre typhoïde. Nous avons trouvé le bacille typhique dans plusieurs eaux suspectes et nous avons donné un procédé facilitant sa recherche, procédé basé sur l'addition d'acide phénique au milieu de culture. Le bacille typhique est, en effet, moins sensible que beaucoup d'autres germes vis-à-vis de cet antiseptique. M. Chantemesse a simplifié encore le procédé en incorporant de la lactose et du tournesol à la gélose phéniquée; les colonies typhiques à l'état naissant se différencient par leur teinte bleue des colonies de colibacilles colorées en rouge. Il a montré que l'on peut également par ce procédé de gélodiagnostic isoler le bacille typhique des matières fécales.

Nous avons montré d'autre part, avec M. Chantemesse, que chaque distribution d'eau de Seine à Paris était la cause d'une épidémie de fièvre typhoïde.

Nous n'avons pu isoler que par exception le bacille typhique des eaux potables. Dès nos premières recherches, nous avons soutenu que l'isolement du bacille typhique dans l'eau était, avec nos moyens d'investigation, entouré des plus grandes difficultés, que sa constatation nécessitait une patiente attention, et que, le plus souvent, on le cherchait sans le trouver.

Nous avons insisté, d'autre part, sur la rigueur du diagnostic différentiel à établir, notamment, avec le colibacille, diagnostic facilité aujourd'hui par l'emploi de la lactose et surtout par le phénomène de l'agglutination. Nombre de bactériologistes après nous ont pu également isoler le bacille d'Eberth des eaux potables incriminées.

Quand on est convié à examiner une eau suspecte, souvent on arrive trop tard, et le bacille d'Eberth peut avoir déjà disparu. D'autre part, il faut que dans les milieux où on le recherche le bacille typhique ne soit pas mélangé au colibacille. Les expériences de MM. Chantemesse, Grimbert, Nicolle, ont en effet établi que la présence du colibacille constitue un obstacle presque insurmontable à la recherche du bacille typhique.

On sait la campagne qu'a menée M. Brouardel pour dénoncer l'importance du rôle étiologique de l'eau de boisson et pour obtenir l'amélioration du régime des eaux potables. La constatation possible du

bacille typhique dans l'eau a fourni, ainsi que la marche des épidémies, un argument puissant pour parler aux pouvoirs publics. Elle a montré que dans l'eau résidait la cause sinon unique, du moins la plus accessible et aussi la plus dangereuse de la fièvre typhoïde.

V

Les pleurésies typhoïdiques. — Les pleurésies typhoïdiques méritent une place à part dans l'histoire des épanchements de la plèvre ; elles peuvent revêtir les aspects les plus variés et présenter des caractères et une évolution qui méritent d'être connus.

Signalées très sommairement par les anciens auteurs, à titre de complications banales des lésions pulmonaires qui se développent au cours de la dothiénentérie, les pleurésies typhoïdiques devaient recevoir de la bactériologie les preuves de leur spécificité étiologique. De nombreux travaux ont été, en ces derniers temps, consacrés à leur étude.

Dans un premier mémoire, nous avons étudié trois cas qui résument l'histoire des pleurésies typhoïdiques. Dans ces trois cas, la pleurésie a été précédée par des signes pulmonaires.

Dans une première observation, l'épanchement fut de courte durée, et le liquide ponctionné est toujours resté séro-fibrineux. Dans une autre observation, le liquide, hémorrhagique dès la première ponction, est resté tel jusqu'à la fin de la maladie. Dans notre troisième observation enfin, l'épanchement était cloisonné. Une ponction faite à la région moyenne du thorax ramenait du pus contenant du bacille d'Eberth ; une ponction faite à la base ramenait un liquide séro-fibrineux qui, plus tard, devint hémorrhagique.

Les pleurésies hémorrhagiques semblent relativement fréquentes, mais si l'exsudat est souvent sanglant, c'est dans nombre de cas du fait de la ponction. L'épanchement étant, en général, peu abondant, l'aiguille rencontre facilement la plèvre qui, n'étant pas protégée par une néo-membrane, se laisse facilement traverser.

Deux fois sur trois, l'épanchement est resté toujours très peu abondant. Dans un seul cas, nous avons pu faire une ponction de 250 cc.

L'exsudat, fréquemment examiné chez nos trois malades, s'est toujours montré doué de propriétés agglutinatives, le plus souvent inférieures, quelquefois égales à celles du sérum sanguin. La présence du bacille

d'Eberth n'est donc pas, comme on l'avait pensé, incompatible avec l'existence du pouvoir agglutinatif dans un exsudat.

Des expériences, entreprises dans le but de mesurer les propriétés bactéricides des exsudats de nos trois malades, nous ont montré que ces propriétés se manifestaient d'une manière très appréciable déjà après six heures. Le pouvoir bactéricide de ces exsudats est à peu près égal à celui du sérum sanguin et c'est lui sans doute qui nous explique pourquoi l'existence des microbes est en général si précaire dans les épanchements séro-fibrineux.

Le liquide des pleurésies typhoïdiques n'est pas seulement, dans certains cas, pauvre en bacilles d'Eberth; il peut même à certains moments être complètement privé de ces microbes. Nous désirons insister sur ce fait, dont la connaissance intéresse la pratique.

Si l'ensemencement du liquide permet parfois, en effet, de trancher immédiatement le diagnostic, en fournissant des cultures pures de bacilles d'Eberth, l'ensemencement peut rester négatif et la pleurésie être cependant d'origine typhique. Une de nos observations est démonstrative à cet égard. L'épanchement fut ponctionné et ensemencé à plusieurs reprises et ne donna que deux fois sur dix des cultures de bacilles typhiques.

Le bacille typhique semble donc se développer par poussées dans les épanchements pleuraux. L'intermittence de son apparition nous prouve que de la stérilité d'un exsudat observé chez un dothiénentérique, on ne saurait conclure à sa nature non typhique, puisque des ponctions ultérieures peuvent déceler la présence du bacille d'Eberth.

Les qualités bactéricides de l'épanchement doivent sans aucun doute avoir leur action sur la disparition rapide du bacille, et l'on conçoit que le hasard des ponctions peut faire qu'à aucun moment on ne recueille un liquide fertile en bacilles typhiques.

Le clinicien doit donc savoir qu'il peut diagnostiquer une pleurésie typhoïdique alors même que le bacille typhique manque dans l'épanchement.

Nous avons montré avec M. Ravaut, puis avec M. Lemierre, que la longue persistance des cellules endothéliales, dans un épanchement développé au cours d'une fièvre typhoïde, témoignait de l'absence de la néo-membrane et aidait ainsi au diagnostic de la nature typhique de l'exsudat. La pleurésie typhoïdique est, en effet, une pleurésie en général épisodique, sans néo-membrane.

Congestion pulmonaire. — La congestion pulmonaire est une des

complications les plus intéressantes de la fièvre typhoïde en raison de la variabilité et de la mobilité de ses signes. Du jour au lendemain, les symptômes peuvent s'être complètement modifiés et le souffle peut avoir complètement disparu là où la veille il était encore intense et accompagné de râles et de gargouillements.

La localisation possible de la congestion au sommet est un fait qui doit être connu du praticien; elle peut faire croire à une tuberculose qui n'existe pas. Nous avons vu, dans plusieurs cas, la congestion du sommet se traduire, au cours de la fièvre typhoïde, par de la matité sous-claviculaire, par de la respiration rude et soufflante, par des râles à grosses bulles humides. On conçoit combien dans ces cas doit être difficile le diagnostic avec la phtisie aiguë, surtout lorsque ces signes restent installés dans la même région. Le fait que, chez les typhiques, la congestion du sommet s'accompagne presque toujours de râle humide à timbre cavernuleux, ne doit pas nous surprendre. La bronchite est si fréquente au cours de la dothiénentérie, qu'elle fait pour ainsi dire partie de la séméiologie de la maladie et l'on comprend que des sibilances et des ronchus à timbre humide soient toujours là, prêts à être transmis à l'oreille avec exagération, lorsqu'ils viennent à être recouverts par une plaque de congestion pulmonaire.

VI

Les suppurations froides dans la fièvre typhoïde. — Spécificité de l'ostéomyélite typhique. — Nous avons étudié, en différents mémoires, les suppurations banales développées au cours, au déclin, ou pendant la convalescence de la fièvre typhoïde et dues à des microbes vulgaires (staphylocoques, streptocoques et colibacilles). Nous nous sommes particulièrement appliqués à l'étude des suppurations spécifiques dues au bacille d'Eberth. Nous nous sommes efforcés de fixer les caractères de l'ostéomyélite typhique, à forme froide, apyrétique, sans réaction générale, et pouvant évoluer, pendant des mois ou des années, sous le masque des abcès froids de la tuberculose. Dans une de nos observations, le bacille d'Eberth séjournait encore dans le pus dix-huit mois après l'apparition de la fièvre typhoïde. Dans aucun cas, on n'avait démontré encore une persistance aussi longue du bacille typhique dans l'économie.

L'âge du sujet et la forme de fièvre typhoïde dont il a souffert, sont les facteurs étiologiques les plus importants.

L'ostéomyélite typhique affecte, en effet, une prédilection pour l'adolescence, mais ce n'est là qu'une prédilection, puisque, dans une proportion notable, elle s'observe à un âge relativement avancé, contrairement à ce que l'on voit dans les ostéites dites de croissance, dues aux microbes pyogènes vulgaires. C'est surtout à la suite des formes à rechute et des formes prolongées que s'observe l'ostéomyélite typhique. Le plus souvent elle débute pendant le mois qui suit la défervescence. Il est à cette règle des exceptions, et nous avons rapporté un cas d'ostéite costale développée, non pas dans la convalescence, mais en pleine évolution d'une fière typhoïde prolongée, ostéite dont la résolution s'est faite en même temps que la défervescence de la dothiénentérie.

Les os longs, seuls, sont en général frappés; ils le sont presque toujours au niveau de leur diaphyse. Le tibia est l'os de choix, puis viennent les côtes et leurs cartilages, le cubitus, le fémur, l'humérus, les métatarsiens et les phalanges. La lésion est presque toujours localisée dans les parties superficielles de l'os, périoste et tissu compact.

L'ostéomyélite typhique évolue le plus souvent sans fièvre, à la façon des suppurations tuberculeuses.

La quantité de pus collecté peut varier de quelques gouttes à quelques centaines de grammes. Les bacilles qu'il contient peuvent avoir conservé toute leur virulence, même après dix-huit mois.

Les douleurs sont constantes, localisées au point de la lésion osseuse, souvent très violentes, parfois même véritablement ostéocopes, avec exacerbation nocturne.

La guérison survient, plus ou moins longtemps après l'intervention chirurgicale.

Il existe donc une ostéomyélite typhique, ayant une anatomie pathologique particulière, des localisations spéciales, une symptomatologie, une marche, une évolution qu'on ne retrouve dans aucune autre maladie osseuse.

La bactériologie vient sanctionner la spécificité de cette ostéomyélite, puisque dans les cas qui nous ont servi à ébaucher son histoire, on a isolé le bacille d'Eberth, microbe qui n'a jamais été retrouvé dans une ostéomyélite étrangère à la fièvre typhoïde. Ce fait est en même temps une nouvelle preuve de la spécificité pathogène du bacille d'Eberth pour l'homme.

Si le bacille d'Eberth peut vivre pendant de longs mois dans le pus d'une ostéomyélite typhique, il peut finir par y mourir, comme le pneu-

mocoque meurt parfois dans des suppurations postpneumoniques. C'est ainsi que nous avons observé chez un ancien typhique des ostéites multiples des tibias dont le pus, examiné seize mois après le début de la maladie, ne contenait plus de microbes. Le processus s'était éteint.

Depuis la publication de nos mémoires, des observations d'ostéomyélite typhique à évolution froide et apyrétique ont été publiées en grand nombre. La plus intéressante, en raison de sa longue durée, est l'observation de Sultan, qui, dans le pus d'une ostéomyélite typhique datant de six ans, a trouvé encore le bacille typhique.

Abcès de fixation et infiltrations huileuses à bacille d'Eberth. — Pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde de longue durée chez une jeune fille de vingt-quatre ans, nous avons vu se développer un abcès et trois collections huileuses sous-cutanées exactement au niveau des points où avaient été pratiquées, durant la maladie, des injections hypodermiques médicamenteuses.

Dans le pus de l'abcès, qui siégeait sous la peau de l'abdomen, aussi bien que dans le liquide des collections huileuses qui siégeaient sur la face antérieure et externe de la cuisse gauche, nous avons isolé à l'état de pureté le bacille typhique, qui ne pouvait venir que de la circulation et s'était fixé dans les points du tissu cellulaire traumatisés par les injections thérapeutiques.

Au sein des infiltrations huileuses, le liquide avait tout à fait l'aspect, la consistance et les caractères chimiques de l'huile, comme si la trioléine qui, avec la tripalmitine et la tristéarine, entre dans la constitution de la graisse de nos tissus, s'était isolée et collectée sous l'influence du bacille typhique ou de ses produits de sécrétion.

La complication si exceptionnelle observée dans notre cas n'a pas été unique, comme l'est une complication de hasard; l'aptitude de notre malade à fixer le bacille typhique était telle que nous avons assisté à une véritable explosion d'infiltrations spécifiques sur les diverses régions traumatisées par les injections médicamenteuses. Il y avait là comme une véritable diathèse de fixation en faveur du bacille typhique en circulation dans le sang.

Les localisations infectieuses ne sont pas l'effet du pur hasard; elles doivent être le plus souvent régies par des conditions anatomiques ou humorales qui échappent encore fréquemment à l'observation clinique. Nous avons rapporté deux observations montrant à l'évidence comment

des lésions d'organes différents, telle une adénite tuberculeuse d'un ganglion cervical, tel encore un kyste de l'ovaire, peuvent prêter à la localisation du bacille d'Eberth.

VII

Le bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. — Le bacille d'Eberth se retrouve presque constamment dans la rate des typhiques. Avec M. Chantemesse, dès 1887, nous l'avons, ainsi que Philippowicz et Lucatello, fréquemment isolé d'une goutte de sang recueillie par ponction de cet organe dès les dix premiers jours de la maladie. C'est là un procédé qui, à son heure, a fourni les renseignements les plus précieux sur le rôle pathogène du bacille d'Eberth chez l'homme, mais qui n'était pas susceptible d'une application clinique.

Jusqu'en ces dernières années on avait considéré comme exceptionnelle la présence du bacille d'Eberth dans la circulation générale, et la recherche du bacille d'Eberth dans le sang n'était jamais pratiquée dans un but de diagnostic.

Depuis que M. J. Courmont a présenté ses premières recherches sur ce sujet, j'ai pratiqué systématiquement l'ensemencement de tous les typhiques de mon service en suivant la technique qu'il a recommandée. Nous mélangions 4 cc. de sang puisé dans la veine à 400 cc. d'eau peptonée. Nous avons obtenu des résultats concordant avec ceux de cet auteur.

Dans les formes légères, le bacille n'a pu être isolé du sang; par contre, dans 20 cas, moyens ou graves, le bacille a pu être isolé 17 fois, et cela dès les premiers jours de la maladie.

Si l'agglutinabilité des bacilles isolés du sang s'est souvent montrée moins forte que celle des échantillons de laboratoire, l'agglutinabilité était néanmoins toujours très précise.

La constatation si fréquente du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques est un des faits les plus intéressants qui aient été ajoutés en ces dernières années à l'histoire bactériologique de la dothiénentérie. Elle nous montre que dans la période d'état des formes intenses, l'infection ne reste pas localisée à l'intestin et à ses annexes; le bacille se généralise

dans le sang, comme dans une septicémie, et cette généralisation semble caractériser une période de l'infection.

Le bacille typhique dans les organes. — Nos recherches ont montré que le bacille typhique pouvait être retrouvé non seulement dans les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques, la rate, le foie, mais encore, parfois, dans le muscle cardiaque, dans les poumons atteints de bronchite ou de broncho-pneumonie, dans les méninges, dans le testicule.

Nous avons étudié, en outre, les infections secondaires survenant au cours de la dothiénentérie.

Nous avons retrouvé le bacille d'Eberth chez des malades atteints de rechute de fièvre typhoïde.

Dans le placenta d'une femme atteinte de dothiénentérie au quatrième mois de sa grossesse, et qui avait avorté au douzième jour de sa fièvre, nous avons trouvé le bacille d'Eberth en grande abondance. Après inoculation du bacille typhique à des femelles de cobayes en gestation, nous avons retrouvé le microbe dans le liquide amniotique et dans les organes du fœtus.

VIII

La diazo-réaction. — Nous avons étudié la diazo-réaction d'Ehrlich chez 182 malades atteints de fièvre typhoïde. Nous l'avons recherchée dès le début de la maladie et dès les premiers jours de la rechute. Chaque jour, la réaction était recherchée dans l'urine, et, lorsqu'elle était positive, elle était chiffrée suivant l'intensité de sa coloration d'après la gamme indiquée par Ehrlich.

Nous avons constaté d'une façon presque constante la diazo-réaction dans l'urine des typhiques. La réaction recherchée quotidiennement n'a fait absolument défaut durant tout le cours de la maladie que dans 7 cas : trois fois, il s'agissait de forme de moyenne intensité et quatre fois de formes très légères.

Nous avons noté le cycle normal et les variations de la courbe de la diazo-réaction. Intense pendant la période d'état, elle va en dégradant et disparaît en général avant que la température ne soit tombée à la normale ; elle persiste rarement après la chute de la température. En général, lorsque

la diazo-réaction diminue ou disparaît, la courbe thermique est déjà en voie d'abaissement.

De nos recherches, comme de celles d'Ehrlich, on peut conclure que l'absence de diazo-réaction constatée à plusieurs reprises, du 5[e] au 10[e] jour d'une affection fébrile, doit faire écarter presque à coup sûr l'hypothèse de fièvre typhoïde, bien qu'on puisse observer par exception des fièvres typhoïdes avérées dans lesquelles la diazo-réaction manque; une réaction positive a moins de valeur, puisque la diazo-réaction peut s'observer dans d'autres maladies infectieuses à allure typhoïde, telles que la tuberculose aiguë ou la grippe. Elle ne peut être considérée comme un élément de diagnostic différentiel dans les cas difficiles.

La diazo-réaction d'Ehrlich n'en est pas moins un symptôme que le praticien devrait s'habituer à consulter quotidiennement au cours de la fièvre typhoïde. La fièvre n'est pas un symptôme spécial à la dothiénentérie; on n'en dresse pas moins chaque jour la courbe de la température chez les typhiques, et le médecin tire de l'étude de cette courbe une série de renseignements utiles. Dans nombre de cas, la courbe de la diazo-réaction peut contribuer à donner au médecin une impression sur l'allure de la maladie. Elle se montre le plus souvent intense dans les formes violentes de la dothiénentérie. En général, lorsque la défervescence commence à se faire, on voit déjà la diazo-réaction disparaître, et cela alors que la fièvre persiste encore. Son absence contribue donc à indiquer que la maladie commence à céder. Elle est un des symptômes de la rechute et permet d'affirmer par sa présence qu'il s'agit bien d'un retour de l'infection spécifique. Malheureusement elle n'apparaît que rarement dans les tout premiers jours de la rechute et ne permet pas de trancher le diagnostic dès le retour de la fièvre.

La diazo-réaction d'Ehrlich est, en tout cas, un symptôme facile à rechercher ; il doit entrer dans la pratique courante.

La sensibilisatrice dans le sang des typhiques. — La réaction de fixation. — On sait, depuis les recherches de M. Bordet, que les propriétés bactéricides ou cytolytiques d'un sérum spécifique sont dues à l'action combinée de deux substances, l'une, l'alexine ou substance destructive, présente dans le sérum normal, pouvant être anéantie à la température de 56°; l'autre, la sensibilisatrice, seule substance spécifique développée dans le sérum des vaccinés, qui résiste à la température de 56° et agit en prédisposant le microbe ou la cellule à absorber l'alexine.

Pour démontrer l'existence d'une sensibilisatrice dans un sérum anti-

microbien, M. Bordet a précisément utilisé la propriété qu'a cette substance de faire absorber l'alexine par le microbe qu'elle impressionne. Si l'on mélange, par exemple, un sérum normal, non chauffé, à une émulsion de bacilles typhiques à l'isotonie et à un sérum de cobayes vaccinés, préalablement chauffé à 56°, les bacilles ainsi sensibilisés absorbent l'alexine, ou matière destructive, qui disparaît du milieu. Si, à ce mélange ainsi préparé depuis cinq heures, on ajoute une certaine quantité de globules rouges sensibilisés par un sérum spécifique, chauffé lui aussi à 56°, l'hémolyse ne se produit pas, puisque l'alexine du sérum non chauffé, qui aurait pu l'occasionner, a été absorbée dans le premier mélange par les bacilles typhiques. Si, au contraire, ce premier mélange avait été confectionné avec un sérum non typhique, et par conséquent ne contenant pas de sensibilisatrice spécifique, l'alexine n'aurait pas été fixée par les bacilles non sensibilisés et laissée libre ; elle serait venue hémolyser les globules rouges ajoutés. MM. Bordet et Gengou ont constaté que le mélange confectionné avec le sérum de deux convalescents de fièvre typhoïde avait pu empêcher l'hémolyse.

Nous avons recherché si le phénomène pouvait apparaître au cours et même au début de la maladie. Nous l'avons constaté chez dix typhiques en cours d'infection. Chez trois malades, nous l'avons trouvé au neuvième jour.

Les recherches de contrôle que nous avons faites avec le sérum de quatorze malades atteints de tuberculose, d'érysipèle, d'embarras gastrique, d'angine ou d'affection cardiaque, ne nous ont donné que des résultats négatifs.

Nous avons recherché si la réaction pouvait s'exercer sur les bacilles tués par la chaleur.

Nous avons fait usage d'une culture de bacilles d'Eberth sur gélose, âgée de vingt-quatre heures, émulsionnée dans une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1 000. Cette émulsion avait été exposée au bain-marie, à 61 degrés, pendant trois quarts d'heure. La réaction était aussi nette sur les bacilles ainsi tués par la chaleur que sur les bacilles vivants.

L'alexine, ou cytase de Metchnikoff, était fixée par les bacilles morts, sensibilisés par un sérum typhique, et les globules rouges de poule qui avaient servi à confectionner le mélange ne subissaient pas l'hémolyse.

La réaction, comme lorsqu'on opère sur les bacilles vivants, est plus ou moins complète suivant le sérum typhique employé.

Nous avons cherché l'époque d'apparition de la sensibilisatrice dans

le sérum des cobayes inoculés sous la peau avec une culture de bacilles typhiques.

Chez deux animaux, la sensibilisatrice est apparue cinq jours après l'inoculation, en même temps que la réaction agglutinante. Chez un troisième, la sensibilisatrice a précédé d'un jour l'apparition de l'agglutinine. Chez un quatrième, au contraire, c'est l'agglutinine qui a paru la première.

Chez les malades en cours de fièvre typhoïde soumis à notre observation, nous avons constamment retrouvé la réaction agglutinante, et la réaction de fixation. Le nombre de ces malades est de seize. Dans aucun de nos cas, cette double recherche n'a pu être faite dans les tout premiers jours de la maladie. Chez un malade seulement cette étude a pu être pratiquée le sixième jour de la maladie. Les deux réactions existaient déjà à cette époque.

La dissociation des deux phénomènes peut cependant s'observer en clinique. C'est ainsi que, chez un jeune homme convalescent depuis quatre mois d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, la réaction agglutinante n'était plus décelable, alors que la réaction de fixation présentait encore une netteté remarquable.

D'autre part, chez un jeune homme convalescent depuis huit jours d'une troisième rechute de fièvre typhoïde, le sérum agglutinait à 1 p. 300 et la réaction de fixation présentait l'aspect le plus net que nous ayons jamais pu obtenir. Dix jours plus tard, le malade faisait une quatrième rechute, à évolution classique, avec courbe en plateau, hypertrophie de la rate, diazo-réaction, taches rosées, etc.

Ce fait semble montrer que la réaction de fixation, pas plus que la réaction agglutinante, ne saurait être considérée comme un témoin de l'immunité.

MALADIES A COLIBACILLES

Des infections par le colibacille. En collaboration avec MM. Chantemesse et Legry. *Société médicale des Hôpitaux,* 11 décembre 1891, p. 657.

Le colibacille (étude bactériologique et clinique). *Gazette hebdomadaire,* 2 et 9 janvier 1892, p. 2 et 13.

Néphrite infectieuse par colibacille; complication de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. Chantemesse. *Société médicale des Hôpitaux,* 30 décembre 1892, p. 883.

Angine phlegmoneuse avec colibacille. *Société médicale des Hôpitaux,* 9 février 1894, p. 82.

Sur la séroréaction dans les infections colibacillaires. *Société de Biologie,* 16 octobre 1897, p. 902.

Nous avons étudié les divers caractères morphologiques, biologiques et pathogènes du *bacterium coli commune* d'Escherich, que, pour la commodité de la terminologie, nous avons appelé colibacille, nom qui depuis trois ans a été généralement adopté. En étudiant les caractères qui le différencient du bacille typhique, nous avons fixé du même coup son degré de résistance à la chaleur et à certains agents chimiques.

Nous nous sommes appliqués à l'étude des infections coliennes observées en clinique, et, dans le premier travail d'ensemble publié sur ce sujet, nous avons essayé de retracer l'histoire des péritonites, des accidents de pseudo-fièvre puerpérale, des accidents cholériformes, des suppurations intrahépatiques, des suppurations circonscrites à localisations diverses, des méningites, des pleurésies, etc., dus au colibacille.

Nous avons montré comment l'utérus gravide et en rétroversion pouvait, en exerçant une compression sur l'intestin, en altérer les parois. A la faveur de cette altération, le colibacille peut passer dans le péritoine

sans perforation et donner naissance à une infection d'origine intestinale, qui peut rester méconnue sous le masque de l'infection puerpérale.

Dans un cas de choléra nostras, nous avons retiré de l'intestin un colibacille d'une virulence extrême, fait qui est confirmatif des observations de MM. Gilbert et Girode.

Nous avons trouvé le colibacille dans deux cas de pleurésie purulente et dans plusieurs cas de broncho-pneumonie.

Nous avons observé une néphrite suppurée due au colibacille pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde.

Nous avons isolé le colibacille du pus d'une angine phlegmoneuse, où le microbe se trouvait en compagnie de quelques colonies de streptocoques.

Les espèces de colibacilles sont tellement variées que l'on peut se demander si les infections produites par un certain nombre d'entre elles ne resteront pas des infections de hasard, mal fixées, si exceptionnelles qu'elles ne pourront prendre rang en nosographie courante. Dire qu'une infection est colibacillaire n'est pas préciser son microbe pathogène; c'est seulement indiquer à quelle famille bactérienne elle ressortit et la séro-réaction nous a fourni une preuve nouvelle de la dissemblance des divers échantillons de colibacilles. Nous avons montré que l'action agglutinante du sérum d'un malade atteint d'infection colibacillaire doit nécessairement être étudiée avec une culture d'un échantillon de coli identique à celui qui est la cause de sa maladie; car ce sérum peut ne pas impressionner ou impressionne à des degrés divers d'autres échantillons de coli plus ou moins voisins.

Le cadre des infections coliennes a donc été sans cesse grandissant. Le colibacille ne reste pas toujours un hôte inoffensif de notre tube digestif; il a pris place, à côté du pneumocoque et du streptocoque, parmi ceux de nos saprophytes qui peuvent réaliser des infections d'observation journalière en clinique.

MALADIES A PARACOLIBACILLES

DITES PARATYPHOÏDES

Affections dites paratyphoïdiques et sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. Sicard. *Société médicale des Hôpitaux,* 4 décembre 1896, p. 835.

Séroréaction dans une infection à paracolibacille. En collaboration avec M. Nobécourt. *Semaine médicale,* 4 août 1897, p. 285.

Les colibacilloses et les paracolibacilloses (clinique faite à l'hôpital Cochin). *Journal des Praticiens,* 29 août 1903, p. 545.

Les expressions de bacilles paratyphiques et d'affections paratyphoïdes ont été employées pour la première fois par MM. Achard et Bensaude qui, de l'urine purulente d'une malade atteinte de pyélonéphrite et du pus d'un abcès chez un enfant, ont isolé un bacille qui ne faisait pas fermenter la lactose et était agglutiné par des sérums typhiques; par contre, le sérum de la première malade n'agglutinait que 4 échantillons sur 14 de bacille d'Eberth. Ces auteurs avaient identifié leurs microbes avec le bacille de la psittacose.

L'année suivante, nous avons étudié avec M. Nobécourt un paracolibacille isolé du pus d'une thyroïdite suppurée. Nous avons fixé les principaux caractères distinctifs de ce microbe, et, nous appuyant sur la mensuration exacte du pouvoir agglutinatif pratiqué suivant les règles que je venais de formuler avec M. Sicard, nous avons pu le différencier des autres paracolibacilles de voisinage et en particulier du microbe de la septicémie des veaux et des bacilles de la psittacose. Nous avons accentué encore cette différence en rapportant les résultats fournis par l'épreuve des tubes grattés.

Nous avions nettement établi que ce bacille occupait une place à part entre le bacille typhique et les différentes variétés de colibacilles.

L'histoire de ce microbe a pris un intérêt particulier depuis les publications qui se sont multipliées en ces derniers temps à l'étranger, à la suite des travaux de Schottmüller sur les bacilles paratyphiques. Comme Schottmüller et Brion l'ont eux-mêmes reconnu, notre paracolibacille représente une de leurs variétés de bacille paratyphique, et Brion, par notre méthode de mensuration du pouvoir agglutinatif, a pu l'identifier avec celui de MM. Achard et Bensaude.

Nous avons donné les différents caractères biologiques de ce microbe, nous avons étudié ses propriétés fermentatives, en présence des divers sucres, et nous avons montré sa grande virulence : l'inoculation sous la peau de la souris de 1/40 de cc. de culture âgée de 24 heures amenait la mort de l'animal en 20 heures.

La séroréaction nous a permis de différencier notre microbe du bacille typhique, du colibacille et de diverses variétés de paracolibacilles.

Nous avons montré qu'un sérum doué d'un pouvoir agglutinatif inférieur à 1 p. 1000 pour notre microbe n'agglutinait que peu ou point toute une série de microbes d'espèces variées tels que colibacilles, paracolibacilles, bacilles de la psittacose.

Nous avons montré également qu'un sérum typhique d'un pouvoir inférieur à 1 p. 1000 pour le bacille d'Eberth n'agglutinait pas notre microbe.

Les sérums typhiques humains, doués pour le bacille d'Eberth d'un pouvoir de 1 p. 1000 ou au-dessus, agglutinaient notre paracolibacille, mais toujours dans une proportion relativement faible. Ainsi un sérum typhique humain, agglutinatif à 1 p. 8000 pour le bacille d'Eberth, agglutinait notre microbe à 1 p. 400, et un sérum d'âne, agglutinatif à 1 p. 45000 pour le bacille typhique, agglutinait notre microbe à 1 p. 500.

Cette propriété agglutinative d'emprunt qu'un sérum très puissant acquiert pour un organisme voisin du microbe qui a servi à le préparer, ne semble pas toujours s'élever en proportion de l'agglutination spécifique.

Si un sérum spécifique puissant peut arriver à agglutiner légèrement un organisme voisin de son microbe pathogène, la réciproque n'est pas vraie, et un sérum très puissamment agglutinatif pour le second peut ne pas l'être pour le premier. La preuve nous en est donnée par l'observation d'un malade dont le sérum, agglutinatif à 1 p. 12000 pour notre paracolibacille, était devenu sans action pour le bacille typhique.

La séroréaction nous avait donc montré, chiffres en main, toute la différence qui sépare notre microbe du bacille typhique, du colibacille et

des espèces les plus voisines ressortissant comme lui du groupe des paracolibacilles.

Ces faits ont été confirmés par les auteurs qui nous ont suivis.

La séròréaction a de plus permis à Schottmüller de diviser en deux groupes les paracolibacilles isolés par lui du sang des malades.

Les échantillons de ses bacilles du type A étaient indistinctement agglutinés par le sérum des malades dont ils provenaient; de même les échantillons de bacilles du type B étaient indistinctement agglutinés par le sérum de leurs malades d'origine.

Par contre, les bacilles du type A étaient peu ou pas agglutinés par les sérums des malades infectés avec les bacilles du type B et inversement. C'est l'agglutination comparée qui a permis de montrer que les bacilles du groupe B de Schottmüller étaient identiques à notre microbe.

Il m'a paru que ces expressions de bacilles paratyphiques et d'affections paratyphoïdes étaient trop suggestives et pouvaient donner à penser qu'il s'agissait de formes particulières de fièvre typhoïde. Le terme général de paracolibacille, employé pour la première fois par M. Gilbert, n'a rien de compromettant et par cela même m'a semblé préférable à celui de paratyphiques. Mais je reconnais que le terme importe peu, pourvu que l'on sache bien que ces affections dites paratyphoïdes ne sont nullement des formes de la dothiénentérie; ce sont des maladies différentes, produites par des microbes voisins, mais tout à fait distincts, du bacille d'Eberth.

Si l'on analyse, au point de vue clinique, les diverses observations publiées, on voit qu'elles peuvent être divisées en plusieurs groupes, suivant que la maladie est caractérisée par un état typhoïde, par un état gastro-intestinal, par un état pyohémique ou par de simples suppurations localisées.

Dans la forme typhoïde de la maladie, on peut voir se dérouler tout le tableau de la dothiénentérie; sans le sérodiagnostic, la maladie resterait confondue avec la fièvre typhoïde. Cette similitude de symptômes n'implique pas une identité. Les états typhoïdes encombrent la pathologie infectieuse. On connaît la forme typhoïde de la tuberculose aiguë, de la grippe, de l'endocardite infectieuse. La similitude clinique avec la dothiénentérie est parfois telle que, jusqu'à la mort, la maladie se déroule comme une fièvre typhoïde classique. Il ne vient cependant à l'idée de personne de faire de ces maladies des affections paratyphoïdes.

Si le clinicien, au lieu de ne considérer que certains cas isolés d'in-

fections paracolibacillaires bien faits pour le dérouter, envisage en nosographe l'ensemble des cas publiés et fait le pourcentage des symptômes, il voit combien l'histoire naturelle de ces infections paracolibacillaires diffère de celle de la fièvre typhoïde.

La période prodromique est très courte; la maladie débute souvent par des frissons; la courbe thermique est très souvent rémittente; la terminaison par lysis rapide est la plus fréquente.

La maladie est, en général, de courte durée; la moyenne de son évolution dépasse à peine deux semaines.

La roséole, quand elle existe, ne reste pas toujours localisée à l'abdomen et au thorax; elle peut présenter parfois une topographie spéciale, se localisant, comme dans un cas de Schottmüller, sous forme de grosses taches, jusque sur le visage.

La diarrhée jaune purée de pois n'a été notée que dans 18 p. 100 des cas; la diazo-réaction n'est positive que dans 30 p. 100 des cas; elle l'est dans 96 p. 100 des cas, d'après notre statistique, dans la fièvre typhoïde.

La forme gastro-intestinale, dont l'évolution correspond à celle de l'ancien embarras gastrique fébrile ou fièvre synoque, débute par des frissons, des douleurs abdominales et des vomissements.

Dans quelques cas, les infections paracolibacillaires évoluent à la façon d'une septicémie ou d'une pyohémie à localisation primitive. Tels sont les faits de pyélonéphrite, de thyroïdite, de cholécystite qui ont été publiés.

Les infections paracolibacillaires sont d'une bénignité que tous les auteurs se plaisent à reconnaître. Sur 72 cas, on n'a enregistré que deux décès. La mort était survenue le 12[e] jour (cas de Longcope) et le 22[e] jour (cas de Sion et Negel). Les deux malades avaient succombé à la suite d'un état typhoïde et après constatation de paracolibacilles dans le sang pendant la vie. Ni dans l'un ni dans l'autre cas, l'examen le plus minutieux n'a permis de déceler la moindre lésion soit dans les plaques de Peyer, soit dans les follicules isolés, soit dans les ganglions mésentériques. Voilà un argument décisif, d'ordre anatomique, s'ajoutant aux précédents pour prouver qu'il ne s'agit pas d'une forme de fièvre typhoïde.

Du groupe confus des états infectieux simulant la fièvre typhoïde (embarras gastrique fébrile, fièvre synoque, fièvre catarrhale), la bactériologie a donc permis d'isoler quelques infections dues à des bacilles tenant le milieu entre le bacille typhique et le colibacille. Depuis trois ans, un nombre relativement considérable d'observations ont été publiées en

Allemagne et en Amérique. Certains microbes, considérés comme facteurs d'empoisonnement par la viande, sont très voisins des paracolibacilles dont nous venons de rapporter les caractères.

Une variété au moins de ces « paracolibacilles » doit exister dans nos régions, puisque c'est à Paris qu'elle a été isolée pour la première fois par MM. Achard et Bensaude, puis isolée à nouveau et différenciée par nous. Les septicémies paracolibacillaires avec état fébrile simulant la fièvre typhoïde doivent en tout cas être exceptionnelles en France, puisque durant cette période de trois années aucun cas nouveau n'y a été publié.

J'ajoute que, depuis plus de deux ans, toutes les fièvres pouvant simuler la dothiénentérie qui ont passé dans mon service ont été étudiées au point de vue de l'agglutination et au point de vue de la recherche du bacille dans le sang. Nous avons pu jusqu'à ce jour authentiquer de la sorte 74 cas de fièvre typhoïde. Une seule fois, nous avons rencontré avec M. Lemierre une infection qui n'était pas la fièvre typhoïde et qui était caractérisée par la présence dans le sang d'un colibacille virulent et légitime; la défervescence eut lieu le 10e jour et se fit en lysis rapide.

MM. J. Courmont et Le Sieur qui, l'an passé, ont rapporté une statistique de 37 cas de fièvre typhoïde avec bacille typhique dans le sang, n'ont jamais, au cours de leurs recherches, rencontré de septicémies paracolibacillaires simulant la fièvre typhoïde.

Voilà donc 111 cas de fièvre typhoïde observés à Paris ou à Lyon avec une technique bactériologique aussi rigoureuse que possible, sans que l'on ait pu déceler un seul cas de paracolibacillose. Nous sommes loin de la statistique allemande récemment dressée par Brion qui donnait 6,6 de paratyphus pour 100 cas de fièvre typhoïde.

Malgré tout l'intérêt qui s'attache à la connaissance de ces infections, leur rareté paraît telle dans nos régions qu'elles ne doivent guère entrer dans la préoccupation du praticien appelé à poser un diagnostic de fièvre typhoïde.

Les études microbiologiques basées sur le sérodiagnostic d'abord, sur la recherche des bacilles dans le sang ensuite, ont donc permis de classer à part des infections dues à des paracolibacilles que l'agglutination a même permis de diviser en deux groupes.

Les paracolibacilles dits paratyphiques, malgré leur air de famille avec le bacille d'Eberth, s'en distinguent autant que ce microbe diffère du bacille de la dysenterie. La bactériologie, l'anatomie pathologique et l'évolution clinique sont d'accord pour nous montrer que ces affections dites paratyphoïdes sont tout à fait distinctes de la fièvre typhoïde.

LE BACILLE DE LA DYSENTERIE

Le microbe de la dysenterie épidémique. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. Communication lue par M. Cornil à l'Académie de médecine dans la séance du 17 avril 1888.

En 1888, nous avons constaté la présence constante d'un bacille particulier dans les selles de cinq malades atteints de dysenterie épidémique. A l'autopsie, faite immédiatement après la mort d'un malade à Alger, au cours d'une grave atteinte de dysenterie, nous avons trouvé le même microbe dans les parois intestinales et dans les ganglions mésentériques. Ce bacille, très peu mobile, arrondi aux extrémités, ne liquéfiait pas la gélatine et donnait sur pommes de terre une culture sèche, un peu jaunâtre.

Avec des cultures pures, nous avons expérimenté sur le cobaye, en procédant soit par ingestion buccale, soit par inoculation intra-intestinale, soit par injection intrapéritonéale. Ces inoculations produisirent dans le tube digestif de ces animaux des modifications comparables à celles que l'on observe dans la dysenterie humaine. Les résultats les plus intéressants ont été fournis par les animaux inoculés directement dans l'intestin après laparotomie, sans doute parce que, dans ce cas, la mort ne survenait pas dans les premiers jours. Voici les constatations que nous avons faites dans ces conditions. Huit jours après l'inoculation les animaux présentaient une cavité intestinale remplie de diarrhée liquide contenant le microbe; la muqueuse était gonflée, ecchymosée, ulcérée; les follicules clos étaient hypertrophiés, ainsi que les ganglions mésentériques. On constatait aussi l'existence d'un catarrhe intense des glandes intestinales dans les régions atteintes, et, entre les tubes glandulaires, des foyers de bacilles infiltrés jusqu'à la tunique celluleuse. Les semences prises au niveau de ces points donnaient des cultures pures du microbe inoculé.

En résumé, nous avons insisté sur la très faible mobilité de ce bacille, sur sa présence dans les parois intestinales et les ganglions mésentériques d'un homme ayant succombé à une poussée aiguë de dysenterie, sur sa constatation dans les selles de cinq dysentériques, sur son absence dans les garde-robes de l'homme sain, sur les lésions qu'il faisait naître dans l'intestin et les viscères du cobaye, et nous avons montré combien tous ces caractères plaidaient en faveur de sa spécificité. Ils étaient les seuls que la technique de l'époque permettait de mettre en évidence.

Ce sont les mêmes caractères que Shiga, Flexner, Kruse, Vaillard et Dopter ont retrouvés dans les épidémies du Japon, des Philippines, de Westphalie et de Vincennes. Shiga, appliquant le procédé de séro-diagnostic que je venais d'indiquer pour la fièvre typhoïde, a montré que le bacille était agglutiné par le sérum des malades, et a fourni ainsi la preuve définitive de la spécificité du bacille de la dysenterie qu'avec M. Chantemesse nous avons isolé les premiers en 1888.

ÉTUDES SUR LES MALADIES A STREPTOCOQUES, L'INFECTION PUERPÉRALE, LA PHLEGMATIA ALBA DOLENS, L'ÉRYSIPÈLE,

ET SUR

DIVERSES MALADIES INFECTIEUSES

ÉTUDES SUR LES MALADIES A STREPTOCOQUES
L'INFECTION PUERPÉRALE
LA PHLEGMATIA ALBA DOLENS
L'ÉRYSIPÈLE

Identité de différentes formes de l'infection puerpérale. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 29 mai 1888.

Infection puerpérale. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 19 juin 1888.

Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. *Thèse de doctorat*, 1889, G. Steinheil, éditeur.

Infection puerpérale et phlegmatia alba dolens. *Gazette des Hôpitaux*, 31 mai 1889.

Infection à streptocoques avant l'accouchement transmise de la mère au fœtus. En collaboration avec M. Wallich. *Société de Biologie*, 5 mars 1898, p. 266.

Angine de Ludwig due au streptocoque. En collaboration avec M. Chantemesse, publiée dans le livre de M. David, sur les *Microbes de la bouche* (1890).

Étude clinique et bactériologique sur l'érysipèle à répétition. En collaboration avec M. Hirtz. *Société médicale des Hôpitaux*, 1891.

Sur le purpura infectieux. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1892.

Purpura et érythème à streptocoques. En collaboration avec M. Thérèse. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 février 1894.

A propos de la virulence variable du streptocoque de l'érysipèle. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 mai 1894, p. 312.

Présence des streptocoques dans la bouche normale. *Société médicale des Hôpitaux*, 1er juin 1894.

Les streptocoques de la bouche normale et pathologique. En collaboration avec M. Bezançon. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1894.

Streptococcie et érysipèle de la face. *Traité de médecine et de thérapeuthique*, de MM. Brouardel et Gilbert, tome I, p. 515.

Nécessité d'une revision des angines dites à streptocoques. En collaboration avec M. F. Bezançon. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 13 mars 1896, p. 281.

Étude des diverses variétés de streptocoques. Insuffisance des caractères morphologiques et biologiques invoqués pour leur différenciation. En collaboration avec M. F. Bezançon. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1896, p. 398.

I

Infection puerpérale. — Je me suis occupé uniquement dans ma thèse de l'infection puerpérale due au streptocoque. C'est ce microbe qui produit les formes classiques pyohémiques ou septicémiques avec lesquelles on a surtout à compter dans la pratique. L'infection puerpérale à streptocoque a été pour nous une maladie d'étude et nous lui avons demandé la solution de quelques points de pathogénie.

MM. Chauveau et Arloing, retirant des humeurs de femmes mortes d'infection puerpérale le streptocoque découvert par Pasteur, avaient, en inoculant ce microbe à des lapins, déterminé des septicémies expérimentales variables selon le procédé de culture mis en usage. Ces auteurs avaient comparé ces septicémies expérimentales aux différentes formes de l'infection puerpérale.

Par des recherches microbiologiques appuyées sur l'anatomie pathologique et la clinique, nous avons démontré que les différentes formes de l'infection puerpérale pouvaient relever du streptocoque.

D'autres germes peuvent dans quelques cas être la cause de l'infection. Déjà, dans notre thèse, nous disions que sur seize examens pratiqués, deux fois nous avions trouvé un bâtonnet à caractères particuliers ; ce microbe n'était autre que le colibacille. Plus tard, avec MM. Chantemesse et Legry, j'ai rapporté une observation d'infection puerpérale à colibacille chez une femme dont l'utérus gravide et en rétroversion exerçait une compression sur l'intestin.

Récemment, avec M. Lemierre, nous avons observé une femme atteinte d'infection puerpérale due à un colibacille que nous avons isolé de l'utérus, du sang et du pus qui infiltrait les méninges.

J'ajoute qu'en ces dernières années, grâce aux progrès de la technique, on a pu recueillir un certain nombre de cas d'infections puerpérales dues à divers microbes anaérobies.

Le streptocoque, pénétrant au niveau de la muqueuse utérine, peut déterminer des abcès en plein muscle utérin. Il peut aussi le traverser sans y laisser la moindre gouttelette de pus et aller déterminer des abcès

de voisinage soit dans le tissu cellulaire péri-utérin, soit dans un ligament large, soit dans la fosse iliaque et s'y immobiliser pour donner naissance à une infection chronique. Il peut encore déterminer la péritonite suppurée, en pénétrant dans la séreuse par les lymphatiques ou les trompes. Il peut, enfin, en se généralisant aux parenchymes, déterminer des abcès métastatiques. Contrairement à la théorie classique, ces abcès à distance ne reconnaissent pas toujours pour cause une phlébite utérine ou péri-utérine préalable. Nous avons démontré que des microbes, charriés par le sang, peuvent déterminer au loin des foyers de suppuration sans qu'ils aient besoin de fragments de caillots comme véhicule.

Une question préoccupait, il y a quelques années, les bactériologistes. Dans le pus des abcès, on trouve parfois le streptocoque associé à d'autres microbes pyogènes tels que les staphylocoques blancs et dorés. Certains auteurs prétendaient même que la combinaison de plusieurs microbes était nécessaire pour déterminer la suppuration. Nous avons montré que ces associations ne se trouvaient que dans les abcès apparus depuis quelques jours. Dans les foyers de date récente, dont la formation remonte à quelques heures ou à un jour, on ne constate qu'un seul microbe à l'exclusion de tous les autres : le streptocoque. C'est donc bien lui l'agent pathogène, les autres viennent plus tard et peuvent être considérés comme des agents d'infection secondaire.

Chez le même sujet, le streptocoque, qui détermine au loin des suppurations, peut infiltrer certains organes et certains tissus, sans y faire de pus. Les coupes d'organes de femmes infectées sont très instructives à cet égard. Dans les vaisseaux de l'utérus, du foie, de la rate, le microscope montre des traînées de microorganismes en des points qui n'ont pas suppuré, et indique ainsi la voie suivie par l'infection, sans qu'il soit besoin de la demander au pus. Le streptocoque n'est donc pas régulièrement pyogène pour les divers points de l'organisme d'un même sujet. Ce fait domine toute la pathogénie des pyohémies.

Dans certains cas, tout foyer de suppuration fait défaut, l'autopsie paraît négative, mais le microscope montre le streptocoque disséminé dans les veines et les lymphatiques de différents organes. Les trois premiers cas, avec examen bactériologique, de cette forme longtemps contestée et aujourd'hui hors de doute, se trouvent consignés dans notre thèse. Nous lui avons consacré un chapitre sous le nom de *forme septicémique*.

Il est des cas d'infection puerpérale où l'on observe sur la vulve, le vagin, l'utérus, des *fausses membranes fibrineuses*. Elles ne sont pas causées par le microbe de la diphtérie, comme certains auteurs l'avaient prétendu, mais relèvent encore du streptocoque, comme nous l'avons prouvé. Ce fait intéressait autant l'histoire de la fausse membrane en général que celle de la diphtérie ou de l'infection puerpérale, et il a trouvé sa confirmation le jour où l'on a montré la présence fréquente du streptocoque dans les fausses membranes de certaines angines.

Nous avons observé un cas d'infection à streptocoques antérieur à l'accouchement et transmis, *in utero*, de la mère au fœtus. Le microbe farcissait les petits vaisseaux sanguins de tous les organes du fœtus.

II

Nature infectieuse de la phlegmatia alba dolens. — Nous avons montré la nature infectieuse de la phlegmatia puerpérale d'origine utérine, en nous appuyant sur la clinique, l'anatomie pathologique et la bactériologie.

Les symptômes généraux qui accompagnent la phlegmatia à son début et surtout ceux qui la précèdent, plaident déjà en faveur de sa nature infectieuse. Nous avons, dans une série d'observations, étudié la période intercalaire, qui s'écoule depuis le moment de l'accouchement jusqu'au début, souvent tardif, de la phlegmatia, et nous avons toujours trouvé une phase prodromique fébrile avec frissons, vers le troisième ou le cinquième jour qui suit l'accouchement, c'est-à-dire à l'époque d'apparition ordinaire de l'infection puerpérale. La phlegmatia n'est donc que le second temps de l'infection ; elle n'est qu'une forme légère de la phlébite puerpérale, une sorte de phlébite à virulence atténuée. La période apyrétique qui sépare les deux étapes n'est pas faite pour nous surprendre. Au cours de l'infection puerpérale, les accidents se développent souvent par poussées successives, en rapport par exemple avec la formation de nouveaux foyers de suppuration. Les accidents fébriles préalables, souvent légers, ont été désignés à tort sous le nom de *fièvre de lait*. Nous avons démontré que cette prétendue *fièvre de lait* répond à une infection légère ; c'est un petit accident de la puerpéralité.

La cause de la phlegmatia est donc bien l'inflammation de la veine par dépôt, sur son endothélium, du streptocoque charrié par le sang, ou par

transport de ce microbe à travers les capillaires de l'adventice. Le caillot se forme consécutivement à cette inflammation de la paroi. Ces faits intéressent l'histoire générale des thromboses.

Dans un cas de phlegmatia survenu chez un tuberculeux à la période cachectique, nous avions en outre, avec M. Chantemesse, trouvé le bacille de Koch, sur un point de la veine thrombosée.

Depuis notre travail, bien des auteurs ont trouvé des microbes dans le caillot de phlegmatia de diverse nature. Les recherches de M. Vaquez ont bientôt montré que la thrombose des cachectiques était due, le plus souvent, à des infections secondaires. Divers auteurs ont prouvé, depuis, la nature parasitaire de la phlegmatia des tuberculeux, des typhiques, etc.

Érysipèle. — Les rapports qui unissent l'érysipèle à l'infection puerpérale, ont, dès longtemps, été indiqués aux cliniciens par des cas de contagion réciproque. Admettre l'analogie de l'érysipèle et de l'infection puerpérale, c'est admettre du même coup que l'érysipèle peut amener la suppuration. Cette analogie, nous l'avons soutenue en nous appuyant sur des observations et des expériences.

Le streptocoque isolé des humeurs d'une femme atteinte d'infection puerpérale peut produire l'érysipèle, comme le streptocoque isolé d'une plaque érysipélateuse. Nous avons en outre montré, cliniquement et expérimentalement, que le streptocoque qui occasionne l'érysipèle de la face ou des membres peut, sans le secours d'autres microbes, déterminer un foyer de suppuration sous la plaque érysipélateuse. Ces faits sont aujourd'hui admis par tous.

Le streptocoque peut se transmettre par contagion avec ses caractères de virulence. Nous avons étudié avec M. Chantemesse une petite épidémie d'érysipèle ayant frappé cinq personnes. L'érysipèle grave du premier malade fut prétexte à l'éclosion de quatre autres érysipèles, également graves. Deux fois la maladie se termina par la mort et deux fois elle se compliqua d'infection à streptocoques.

Si le passage du streptocoque dans la circulation chez l'érysipélateux implique *a priori* une forme infectieuse grave de la maladie, sa constatation dans le sang pendant la vie est loin de comporter toujours le pronostic fatal qu'on a voulu lui prêter. Dans cinq cas d'érysipèle de gravité différente, nous avons puisé du sang dans la veine pour l'ensemencer en différents milieux. Une seule fois nous avons obtenu des cultures pures de streptocoques ; il s'agissait dans ce cas d'un érysipèle d'intensité moyenne,

qui évolua en huit jours et guérit rapidement sans la moindre complication. Ces recherches ont été faites à une époque où on n'ensemençait pas encore le sang à doses massives dans de grandes quantités de bouillon.

Chez ces cinq malades, dans l'urine examinée au point de vue bactériologique, nous n'avons trouvé qu'une seule fois le streptocoque, et dans ce cas, nous n'avions pu isoler le microbe du sang puisé dans la veine.

A l'autopsie de deux femmes mortes d'accidents pulmonaires au cours d'un érysipèle de la face, nous avons trouvé chaque fois, comme M. Roger, dans les alvéoles pulmonaires, le pneumocoque associé à de nombreux streptocoques qui, sur les coupes, bourraient les capillaires pulmonaires. La bactériologie nous montre donc que la pathogénie des pneumonies de l'érysipèle est plus complexe qu'elle ne paraissait l'être jadis, et qu'il est des cas où il faut compter, sans doute, avec le pneumocoque.

J'ai publié, avec M. Hirtz, l'observation d'une malade atteinte d'*érysipèle à répétition* dont l'histoire nous a paru présenter quelques particularités intéressantes. Après avoir souffert d'un nombre incalculable de poussées des plus légères, cette femme fut prise d'un érysipèle confluent, compliqué d'un état typhoïde extrêmement grave et coïncidant avec l'apparition d'une néphrite. Chez la même malade, en ensemençant du sang retiré de la plaque érysipélateuse, pendant une poussée légère, nous avons obtenu des cultures pures d'un streptocoque doué d'une extrême virulence et déterminant chez le lapin un des érysipèles les plus graves que nous ayons jamais obtenus. Les poussées éphémères, atténuées et déformées cliniquement au point que certains médecins n'ont voulu y voir que de simples plaques d'érythème ou de lymphangite, relèvent donc bien, comme l'ont montré ces expériences déjà anciennes, du même microbe que l'érysipèle typique.

Purpura et érythème. — Le purpura, comme la pleurésie purulente, peut être occasionné par divers germes vulgaires. Nous nous sommes appliqués spécialement à l'étude du purpura à streptocoques. Chez un tuberculeux, dont la maladie s'était compliquée brusquement d'érythème et de purpura hémorrhagique, nous avons retiré le streptocoque du sang pendant la vie, et des organes après la mort. Ce microbe avait agi à titre d'infection secondaire et avait dû pénétrer au niveau des tubercules pulmonaires. Le streptocoque n'agit pas toujours directement sur les petits vaisseaux pour produire l'hémorrhagie; ses toxines peuvent actionner le système nerveux central et déterminer indirectement des taches purpuriques par

action vaso-dilatatrice. C'est là le processus du purpura myélopathique.

L'érythème scarlatiniforme puerpéral est un des plus beaux exemples des érythèmes dus à l'action du streptocoque, comme nous avons pu nous en convaincre chez une malade observée avec M. Thérèse.

Les streptocoques dans la bouche normale. — M. Netter a montré le premier que le streptocoque pouvait se trouver dans la salive normale, mais cet auteur ne l'avait rencontré que dans une proportion de 5 1/2 pour 100 environ. Nous avons montré que ce microbe ne se trouvait pas seulement dans la bouche normale par exception, mais que sa présence était la règle, qu'il s'y trouvait aussi fréquemment que le colibacille dans l'intestin. On prévoit aisément la portée de ce fait, qui range le streptocoque au rang des saprophytes vulgaires. Nous verrons plus loin que ces streptocoques de la bouche normale sont sans virulence, au moment de la prise.

III

Étude bactériologique et expérimentale des streptocoques. — Nous avons repris en détail l'étude des caractères morphologiques, biologiques et pathogènes des streptocoques isolés dans l'érysipèle, l'infection puerpérale, la lymphangite, les diverses suppurations, et nous avons contribué à montrer leur identité. Le polymorphisme des lésions déterminées par un seul microbe n'est plus fait pour nous étonner et la connaissance du streptocoque nous a permis d'embrasser dans un coup d'œil d'ensemble une série d'actes morbides dont les rapports échappaient pour la plupart à nos devanciers. L'accord semblait fait à ce sujet, lorsqu'il y a quelques années nous avons assisté à une tentative de restauration pluraliste. De nombreux essais de classification et de séparation des streptocoques ont été tentés principalement à l'étranger.

Pour juger la valeur de toutes ces classifications, nous avons pris à tâche, avec M. F. Bezançon, de réunir un grand nombre de streptocoques de provenances variées et d'étudier un à un sur chacun d'eux les caractères différentiels proposés. Nos recherches ont porté sur 122 échantillons de streptocoques, provenant de 89 sources différentes dont voici l'énumération : 20 bouches normales, 49 bouches pathologiques (érysipèle, scarlatine, rougeole, variole, angines pultacées, phlegmoneuses, pseudo-mem-

braneuses, diphtéritiques, fièvre typhoïde, grippe, pneumonie, etc.), un duodénum normal, 10 infections puerpérales, une lymphangite, 5 érysipèles, un abcès typhique, un purpura, une mammite contagieuse. De notre enquête, il résulte que les caractères proposés, tirés de la forme du microbe, de l'aspect de ses cultures, etc., sont des caractères instables, pouvant successivement apparaître et disparaître chez un même échantillon, sans que l'on puisse toujours trouver une explication à ce changement. Ces caractères sont donc, en raison de leur instabilité, des guides infidèles et trompeurs, et la systématique n'est pas en mesure de nous fournir actuellement une base de classification.

Il nous a paru intéressant, dès lors, de rechercher le degré de virulence présenté par chacun de nos streptocoques au moment de leur prise. Peut-être y avait-il là un élément de différenciation.

Nos expériences entreprises à ce sujet nous ont montré que les streptocoques provenant des organes ou des humeurs d'individus atteints d'affections diverses (érysipèle, infection puerpérale, suppuration) provoquaient régulièrement un érysipèle sur l'oreille du lapin. Les streptocoques retirés de la bouche de dix érysipélateux occasionnèrent trois fois un érysipèle ou la septicémie; ceux retirés de la bouche de personnes atteintes d'affections les plus diverses n'ont déterminé qu'une seule fois l'érysipèle; ceux retirés de vingt bouches normales n'ont jamais provoqué ni érysipèle ni septicémie.

Cette statistique établit que les streptocoques vivant en saprophytes dans notre bouche normale sont dénués de virulence. C'est là un fait plein d'intérêt, mais qui ne suffit pas encore à différencier ces streptocoques des espèces dites pathogènes. Nous avons montré, en effet, que ces streptocoques saprophytes pouvaient dans certaines conditions acquérir des qualités de virulence. En les associant avec des colibacilles, nous avons pu, avec M. F. Bezançon, les rendre capables de produire l'érysipèle, la suppuration, la septicémie, l'endocardite végétante. De même, chez l'homme, les streptocoques semblent n'acquérir de virulence que par passage à travers l'organisme en s'associant à d'autres germes infectants. Pour que le streptocoque récupère sa virulence, il ne suffit pas qu'il végète dans la bouche d'un varioleux, d'un scarlatineux, etc., il faut, en général, qu'il pénètre l'économie du malade. Ce que nous avons observé chez les varioleux paraît instructif à cet égard.

Dans leur bouche, nous avons toujours isolé plusieurs échantillons de streptocoques, qui n'ont jamais pu déterminer d'érysipèle expérimental.

Par contre, à l'autopsie de six varioleux, nous avons toujours retiré des organes un streptocoque d'une virulence extrême.

L'expérimentation nous montre qu'on peut ramener facilement aux mêmes effets pathogènes les divers streptocoques trouvés chez l'homme sain ou malade. C'était là pour le médecin le point le plus intéressant à élucider.

Nous comprenons maintenant comment l'érysipélateux, transmettant à son entourage un streptocoque tout exalté dans sa virulence, peut déterminer ainsi par la contagion l'érysipèle ou la série des infections multiples causées par ce microbe. Nous comprenons aussi comment l'érysipèle peut naître d'une façon spontanée en apparence, sans contagion préalable, puisque nous avons appris que nous possédions en nous de quoi produire sans cesse cette maladie si spéciale par simple exaltation d'un de nos saprophytes vulgaires.

En faisant un essai de simplification nosographique en matière d'infection puerpérale, nous avons donc été amenés, du même coup, à étudier l'action d'un microbe dont le rôle est considérable en pathologie, puisqu'il n'est guère d'être humain qui n'ait à en souffrir dans le cours de son existence. Les variations dans les effets pathogènes de ce microbe ne sont pas seulement affaire de porte d'entrée ou de terrain, mais affaire de virulence ou d'association microbienne.

La prophylaxie tire parti de ces données, qui imposent au médecin, au chirurgien, à l'accoucheur de craindre le contact réciproque de leurs malades. Ces données dénoncent encore le danger de toute infection à streptocoques pour le scarlatineux, le diphtérique, le typhique et apprennent pourquoi le voisinage d'un érysipèle, d'une simple angine, d'une simple broncho-pneumonie, peut être aussi périlleux pour la nouvelle accouchée que le contact d'une infection puerpérale.

ÉTUDES DIVERSES SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Les associations microbiennes dans l'organisme (infections combinées). *Rapport au IVe Congrès français de médecine*, Montpellier, 13 avril 1898.

Dans ce rapport, nous nous sommes efforcés de mettre au point la question des associations microbiennes prévues par la clinique et démontrées par la bactériologie.

Dès longtemps l'observation clinique avait nettement établi que deux infections différentes peuvent se superposer ou se succéder chez le même sujet; elle nous avait appris, de plus, que le cycle d'une infection pouvait être contrarié par une maladie associée.

Seule l'analyse microbiologique devait reconnaître dans ces infections combinées un processus ayant presque force de loi. L'association bactérienne nous apparaît aujourd'hui comme une condition nécessaire à l'éclosion de certaines maladies, telles que le tétanos, comme une fatalité dans le cours de certaines affections telles que la variole.

On peut observer entre maladies infectieuses les associations les plus imprévues; mais 4 ou 5 microbes, presque toujours les mêmes, hôtes normaux de notre surface cutanée ou de nos cavités naturelles, font en général les frais des infections combinées. Les microbes associés le plus souvent rencontrés sont : les streptocoques, les staphylocoques blancs et dorés, le pneumocoque, les différentes variétés de colibacilles, le bacille pyocyanique, le pneumobacille de Friedländer.

Il est des microbes d'association qui ont une prédilection pour certains germes spécifiques; ils en sont, pour ainsi dire, les familiers, tel le streptocoque pour l'agent encore inconnu de la scarlatine.

J'ai essayé de montrer l'intérêt que présente la question des races microbiennes dans cette histoire des associations bactériennes. Cette

question des races microbiennes attire peu à peu l'attention des expérimentateurs. On avait cru tout d'abord que le vibrion cholérique était toujours semblable à lui-même ; l'observation a montré qu'il présentait quelques caractères spéciaux, suivant les épidémies.

La plupart de nos espèces saprophytiques sont de même représentées par de nombreux échantillons. Sous le nom de colibacilles, on range les représentants de toute une famille bactérienne dont nous nous sommes attachés, avec M. Nobécourt, à accentuer encore les dissemblances par l'étude de la réaction agglutinante.

Nous avons déjà rappelé, dans un chapitre précédent, qu'avec MM. Sicard et Nobécourt nous avions obtenu chez un même animal un sérum doué de propriétés agglutinatives spéciales pour chacune des espèces microbiennes qui lui avaient été préalablement inoculées. Cette superposition de qualités humorales distinctes prouve qu'en s'associant chez le même individu, les infections restent des entités morbides gardant chacune leur personnalité et leur indépendance.

Arthrite métatarso-phalangienne à pneumocoques et péricardite purulente de même nature. Dépôt préalable d'urate de soude dans la jointure. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1896, p. 73.

Synovites multiples à pneumocoques, autopsie En collaboration avec M. Mercier. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 juin 1897, p. 797.

Arthrite et synovite primitives à pneumocoques. Rhumatisme chronique préalable. Guérison spontanée. En collaboration avec M. Lesné. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 mai 1898, p. 394.

Les cas d'arthrite à pneumocoques dans lesquels on a pu faire un examen histologique complet sont exceptionnels ; ceux dans lesquels on a pu saisir la raison de l'arrêt du microbe sur la jointure sont encore plus rares. Dans un cas d'arthrite suppurée pneumococcique développée chez un saturnin, nous avons pu remplir ces deux obligations. Bien que cette arthrite ait duré quelques semaines, nous n'avons trouvé dans la jointure que des altérations superficielles, tout à fait comparables à celles qui sont décrites dans les arthrites rhumatismales aiguës. Elle participait donc à la bénignité des diverses localisations du pneumocoque sur les

séreuses. Cette localisation pneumococcique au niveau d'une petite jointure en général touchée par la goutte, mais respectée par l'infection, n'était fortuite que d'apparence.

Une localisation uratique préalable avait entraîné la localisation infectieuse. En un mot, la détermination articulaire chez ce malade atteint d'infection pneumococcique était de cause toute professionnelle et devait être cherchée dans le saturnisme qui avait créé l'uricémie. Les localisations articulaires infectieuses doivent être le plus souvent commandées par des conditions histologiques, humorales ou dynamiques souvent difficiles à déceler en clinique. Dans ce cas, nous avons pu saisir une de ces conditions, et c'est sur ce fait que nous avons voulu surtout insister.

Nous avons, d'autre part, assisté à une explosion de synovites multiples chez un homme de quarante-six ans au déclin d'une pneumonie. Nous avons noté de la douleur et de la tuméfaction le long des tendons des péroniers latéraux du côté gauche, au niveau des deux régions rotuliennes et au niveau de l'articulation scapulo-humérale gauche. Mêmes symptômes au niveau de la gaine des extenseurs du médius et de l'annulaire du côté gauche.

Le pus retiré, pendant la vie, de l'articulation tibio-tarsienne et de la gaine des extenseurs contenait des pneumocoques à l'état de pureté.

A l'autopsie, l'examen histologique d'une gaine synoviale et d'un tendon du poignet baignant dans le pus n'a montré que des altérations superficielles consistant en desquamation des cellules endothéliales, congestion vasculaire, infiltration leucocytaire et foyers hémorragiques. Notre malade rapportait que vingt-quatre ans auparavant, dans la convalescence d'une fièvre typhoïde, il avait été pris d'arthropathies douloureuses qui avaient persisté pendant quatorze mois. Il semble que ce sujet ait eu une sensibilité toute spéciale de son système séreux qui s'est laissé toucher par l'infection pneumonique, comme jadis par l'infection typhique.

Nous avons assisté avec M. Lesné à l'apparition d'une synovite des extenseurs et au développement d'une arthrite suppurée de l'articulation sterno-claviculaire gauche, chez un sujet présentant des déformations légères de rhumatisme chronique au niveau des petites articulations des mains et des pieds.

L'arthrite sterno-claviculaire a laissé après la guérison, au niveau de l'extrémité interne de la clavicule, une ostéopériostite donnant la sensation d'une hyperostose.

Hydarthrose blennorrhagique. En collaboration avec M. Dieulafoy. *Gazette hebdomadaire*, 1889.

Recherches sur l'étiologie du tétanos. En collaboration avec M. Chantemesse. *Bulletin médical*, septembre 1889.

Dans une salle de chirurgie où le tétanos était endémique, nous avons montré que l'agent infectieux semblait résider dans les rainures du plancher sous-jacentes aux lits périodiquement contaminés. La poussière de ces rainures inoculée aux cobayes leur a donné toujours un tétanos type.

Le tétanos puerpéral est de même nature que le tétanos chirurgical. Nous l'avons montré en déterminant chez la souris un tétanos caractéristique par inoculation de parcelles de la muqueuse utérine d'une jeune femme ayant succombé au tétanos 12 jours après son accouchement.

Diagnostic de l'angine diphtérique par la méthode de Roux et Yersin. En collaboration avec M. Chantemesse. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 417.

Recherches expérimentales sur le traitement de la diphtérie. En collaboration avec M. Chantemesse. *Société de médecine et d'hygiène publique*, 1889.

Diphtérie et paralysie diphtérique. Revue critique. *Gazette hebdomadaire*, 1889, p. 36.

A propos de la sérothérapie de la diphtérie chez l'adulte. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juin 1901, p. 595 et 14 juin 1901, p. 657.

Chez l'adulte, le traitement sérothérapique de la diphtérie est souvent commencé trop tard. Lorsque j'étais médecin du service des contagieux de la Maison Municipale de Santé, je recevais parfois des adultes au cinquième et même au septième jour de la maladie et qui n'avaient pas encore été traités par le sérum. Dans ces cas, où je ne pouvais commencer le traitement que tardivement, j'observai parfois des paralysies, malgré l'injection de la dose massive de 60, 80 et même 100 grammes de sérum, et j'ai même encore vu une fois une mort subite. De tels accidents étaient uniquement imputables au retard apporté dans l'injection du sérum. On ne saurait trop répéter que l'antitoxine ne peut plus rien contre des lésions cellulaires déjà constituées. Voilà pourquoi il vaut mieux injecter du sérum à un individu qui n'en a pas besoin (ce qui ne peut lui causer aucun dom-

mage) que de risquer d'injecter trop tard un diphtérique, ce qui peut lui coûter la vie.

J'ai observé des adultes atteints de diphtérie chez lesquels les fausses membranes persistaient après l'injection du sérum. Chez ces malades l'état général est souvent bon, et il ne reste que quelques parcelles de fausses membranes dont on ne peut les débarrasser, et cela souvent pendant des semaines. Ces cas rappellent les formes de diphtérie prolongée décrites autrefois par Cadet de Gassicourt. J'inoculais à ces malades des doses répétées et abondantes de sérum tant que les fausses membranes persistaient. On a tout intérêt à annihiler la toxine que les bacilles doivent continuer à sécréter à leur niveau.

Résistance des germes de la tuberculose dans l'eau de rivière. En collaboration avec M. Chantemesse. *Congrès de la tuberculose*, 1888.

Dans ce Mémoire, nous avons démontré expérimentalement la possibilité qu'ont les germes de la tuberculose de se conserver longtemps dans l'eau de rivière (pendant soixante-dix jours dans l'eau de Seine stérilisée et maintenue entre 15° et 18°).

Tuberculose locale chez les vieillards et hérédité tuberculeuse. *IVe Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1898, p. 755.

La tuberculose locale osseuse ou cutanée est considérée, en général, comme exceptionnelle chez le vieillard. J'ai eu, cependant, l'occasion d'en recueillir des observations chez des gens âgés de soixante-dix à soixante-dix-huit ans, pendant un séjour de six mois, comme médecin de l'hospice des Petits-Ménages.

Au point de vue clinique, l'évolution de ces tuberculoses locales, commençant à un âge si avancé, a été telle qu'on l'observe chez les jeunes, qu'il se soit agi de tubercules de la peau, d'abcès froids osseux ou sous-cutanés.

L'anamnèse ne permettait de déceler, chez quelques-uns de mes malades, aucun antécédent tuberculeux : à l'autopsie de deux d'entre eux, âgés l'un de soixante-quatorze ans, l'autre de soixante-seize ans, nous avons constaté cependant, au sommet des poumons, des cicatrices fibreuses, reliquats d'anciennes lésions tuberculeuses.

Un de mes malades avait eu des hémoptysies à l'âge de vingt ans et depuis cette époque n'avait souffert d'aucune autre manifestation tubercu-

leuse; deux autres vieillards, âgés de soixante-dix-huit ans, avaient souffert d'adénite sous-maxillaire tuberculeuse rapidement guérie, l'un à l'âge de huit ans, l'autre à l'âge de dix ans. Cette longue trêve de soixante-dix ans nous montre combien longtemps, chez le même individu, la tuberculose peut rester sommeillante. Elle nous enseigne combien il faut toujours en redouter les retours, même chez les individus âgés guéris depuis longtemps d'une tuberculose atténuée.

Chez quelques-uns de mes malades, on constatait une sorte d'hérédité rétrograde; leurs enfants avaient été frappés de tuberculose longtemps avant que l'on ait pu constater chez eux-mêmes la première manifestation tuberculeuse apparente. L'un de mes malades avait perdu deux de ses enfants de tuberculose pulmonaire, trente et trente-cinq ans avant l'apparition, chez lui, de la première manifestation tuberculeuse.

La sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. En collaboration avec M. Le Sourd. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 juillet 1901, p. 787.

Nous avons recherché si, dans le sérum des sujets infectés de tuberculose, l'on pouvait trouver une sensibilisatrice spécifique au moyen du procédé de fixation que Bordet a découvert pour le bacille typhique et quelques autres microbes. Nous avons constaté qu'une sensibilisatrice semble exister plus fréquemment dans le sérum des phtisiques que dans le sérum des sujets non frappés de tuberculose, mais nous avons montré qu'on ne pouvait pas compter sur sa présence, qu'elle ne s'observait pas, en tous cas, aussi fréquemment que dans le sérum des typhiques.

A propos des septicémies tuberculeuses. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 mai 1903, p. 526.

Recherche du pneumoccoque dans le sang des pneumoniques. En collaboration avec MM. Lemierre et Gadaud. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 avril 1903, p. 415.

On sait avec quelle fréquence on peut déceler le bacille d'Eberth dans le sang des typhiques par la méthode des ensemencements de sang à dose massive dans de grandes quantités de bouillon (5 centimètres cubes de sang dans 300 à 500 centimètres cubes de bouillon ou d'eau peptonée). Il était intéressant de rechercher si par cette méthode on pourrait déceler la

présence du pneumocoque dans le sang des pneumoniques. Nous avons étudié à ce point de vue dix-huit cas de pneumonie : six fois nous avons pu isoler le pneumocoque; douze fois les cultures sont restées stériles. Sur les douze cas négatifs, deux seulement se sont terminés par la mort; les autres ont eu une évolution normale. Sur les six cas positifs, quatre ont abouti à la guérison et ces quatre cas ont été des exemples de pneumonies graves. Deux ont eu une terminaison fatale, l'un par asystolie, l'autre par méningite pneumococcique. Les ensemencements ont été pratiqués entre le quatrième et le huitième jour.

Nous pensons donc, avec les auteurs qui nous ont précédé et qui avaient employé d'autres méthodes, que la présence du pneumocoque dans le sang des pneumoniques, sans comporter un pronostic fatal et sans permettre de prévoir d'une façon constante une localisation extra-pulmonaire, paraît être un facteur de gravité.

Étude sur l'épidémie cholérique de l'Oise en 1892 (Rapport au Comité consultatif d'Hygiène de France sur une mission remplie en cette région).

Cette épidémie, dont nous avons retracé l'histoire, a présenté quelques traits intéressants. Elle a éclaté en plusieurs foyers indépendants dans un coin isolé du département sur un rayon de 20 kilomètres. Cette petite région de l'Oise, cantonnée autour de Creil, a d'ailleurs toujours été un pays à choléra; toutes les grandes épidémies du siècle y ont fait des ravages considérables. La petite épidémie de 1892 n'était qu'un foyer secondaire de celle de la banlieue parisienne : par son aspect clinique, par sa marche, par sa façon de progresser, elle a été la reproduction de l'épidémie suburbaine. La maladie, une fois introduite en certaines localités, s'est propagée soit par la nappe souterraine et l'eau des puits, soit en suivant le cours des rivières. Cette épidémie de l'Oise a prouvé une fois de plus l'efficacité de la désinfection des locaux, des hardes, des fosses d'aisances et même des cours d'eau, lorsque ceux-ci sont assez étroits pour que leur désinfection soit possible.

Rapports divers au Comité consultatif d'Hygiène de France, pendant les années 1900, 1901, 1902 et 1903.

L'ASPERGILLOSE
MALADIES DES PLÈVRES
ET DES POUMONS, DU COEUR,
DES VAISSEAUX ET DU SANG

L'ASPERGILLOSE

Une pseudo-tuberculose mycosique. En collaboration avec MM. Dieulafoy et Chantemesse. *Congrès de Berlin,* 1890.

Il est, à Paris, des gens dont la profession est de gaver les pigeons. Chez eux, il est de notion vulgaire que le gavage occasionne, à la longue, une maladie chronique du poumon. Nous avons, avec MM. Dieulafoy et Chantemesse, observé trois gaveurs atteints d'une pneumopathie dont l'évolution fut presque celle de la tuberculose pulmonaire chronique. Dans aucun cas, nous n'avons trouvé le bacille de Koch dans les crachats.

Nous avons constaté, après recherches inspirées par les faits cliniques, que, chez les pigeons vendus sur les marchés de Paris et venus du Mâconnais et d'Italie, sévissait une pseudo-tuberculose d'origine mycosique, déterminant le plus souvent dans la bouche une lésion localisée sous forme de nodule blanchâtre, appelée vulgairement chancre. Cette lésion se généralise fréquemment au poumon, au foie, à l'œsophage, à l'intestin, aux reins, sous forme de tubercules types, qui sont infiltrés de mycélium d'*aspergillus fumigatus*.

Nous avons reproduit expérimentalement cette pseudo-tuberculose, et nous avons pu faire naître, suivant le point d'inoculation, toutes les formes du tubercule, notamment la forme granulique par injection intraveineuse et la forme infiltrée par injection intra-trachéale.

Dans le poumon et dans le foie, la lésion affecte la forme de tubercules miliaires typiques, tantôt transparents, tantôt opaques, isolés ou disséminés. Dans le poumon, les tubercules sont parfois agglomérés à la façon de ceux de Laënnec.

L'*aspergillus* peut végéter dans les canaux bronchiques et pousser ses prolongements jusqu'à la surface de la plèvre, qu'il recouvre alors d'une couche de moisissure.

Nous avons pu saisir dans un cas un des modes étiologiques de la maladie. Chez un de nos pigeons mort de tuberculose mycélique spontanée, nous avons trouvé dans une bronche une graine alimentaire formant le centre de l'infiltration tuberculeuse du poumon. Ce corps étranger avait évidemment servi de véhicule aux spores de l'*aspergillus*.

La propriété, pour l'*aspergillus*, de déterminer des lésions simulant macroscopiquement le tubercule, avait été signalée par M. Bouchard, en 1864, chez un perroquet, et Lichtheim a prouvé, d'autre part, les qualités infectieuses de l'*aspergillus* injecté dans le système circulatoire.

A plusieurs reprises, nous avons constaté dans l'expectoration sanguinolente d'un de nos malades la présence fréquente de mycélium. L'inoculation d'un crachat de malade à un pigeon a produit une fois une tuberculose mycosique due à l'*aspergillus fumigatus*.

D'autre part, chez un gaveur de pigeons qui rendait une expectoration muco-purulente teintée de sang, l'ensemencement des crachats sur des tubes de gélose mis à l'étuve a fourni la culture d'une colonie du même aspergillus.

Notre but n'a pas été seulement d'étudier une pseudo-tuberculose mycosique, intéressante au point de vue de l'anatomie pathologique : nous avons voulu appeler l'attention des médecins et des hygiénistes sur une variété rare de pneumopathie causée par la présence d'un champignon puisé soit à la surface des graines dont les gaveurs s'emplissent la bouche, soit au contact direct de la tumeur buccale des pigeons.

Depuis la publication de ce travail, des faits nombreux ont été signalés en France et à l'étranger au sujet de cette pneumopathie des gaveurs de pigeons. Le diagnostic de cette affection a été porté, à diverses reprises, chez le vivant, par M. Renon, par Potain, par MM. Gaucher et Sergent, par Boyce, etc. L'aspergillose a fait l'objet de travaux remarquables de M. Renon qui sont résumés dans le beau livre qu'il a consacré à cette maladie.

MALADIES DES PLÈVRES ET DES POUMONS

Perméabilité pleurale du salicylate de soude. En collaboration avec M. Ravaut. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1900, p. 823.

Au cours de nos recherches sur le cytodiagnostic, nous avons été amenés dans quelques cas de pleurésie séro-fibrineuse à explorer la perméabilité pleurale, dont l'étude avait déjà été abordée par MM. Ramond et Tourlet et par M. Castaigne.

Pour faire usage de ce mode d'exploration, nous avons employé un procédé basé sur l'emploi du salicylate de soude injecté à la dose de o gr. 30, sous la peau d'abord et dans la plèvre ensuite.

L'acide salicylique, à cette dose, a l'avantage de s'éliminer d'une façon plus rapide que le bleu de méthylène ou l'iodure de potassium. Les deux injections d'épreuve (sous-cutanée et intra-pleurale) peuvent donc être faites à intervalles rapprochés. La quantité éliminée peut être dosée avec une grande précision en faisant usage du procédé relativement simple de notre interne en pharmacie, M. Despré. MM. Pugnat et Revilliod (*Archives générales de médecine*, 1902) ont employé pour l'étude de la perméabilité rénale l'injection sous-cutanée de salicylate de soude, suivant la technique que nous avons proposée.

A l'état normal, après injection sous-cutanée de o gr. 30 de salicylate de soude, l'élimination se fait, en moyenne, en quinze heures, quelquefois seulement en dix-huit ou vingt heures ; la quantité totale éliminée oscille normalement entre o gr. 17 et o gr. 20 ; le maximum d'élimination a lieu dans les six premières heures.

En résumé, dans un cas de pleurésie tuberculeuse, la perméabilité pleurale était diminuée ; dans un cas de pleurésie pneumonique, la perméabilité pleurale était altérée dans sa durée, mais non dans la quantité éliminée ; dans trois cas de pleurésie mécanique d'origine cardiaque, deux fois la perméabilité pleurale était normale ; dans le troisième cas, par contre, elle était diminuée.

Une perméabilité pleurale restée normale permet de penser qu'il ne s'agit pas de pleurésie tuberculeuse primitive, mais il serait intéressant d'étudier cette perméabilité au cours des pleurésies secondaires des tuberculeux avérés; leur formule histologique est toute différente, et leur perméabilité est peut-être tout autre que celle des pleurésies tuberculeuses primitives. Une perméabilité pleurale diminuée, observée au cours d'une pleurésie à évolution lente et insidieuse, doit faire penser à la tuberculose, mais ne permet pas de l'affirmer, puisque nous avons rencontré cette perméabilité diminuée une fois sur trois au cours de pleurésies mécaniques non tuberculeuses.

Pleurésie putride sans gangrène du poumon ni de la plèvre. Pneumothorax par fermentation gazeuse. Tuméfaction gazeuse sous-cutanée consécutive à la ponction. Recherches bactériologiques. En collaboration avec M. Nobécourt. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 décembre 1897, p. 1395.

On a souvent contesté l'existence de la pleurésie putride, sans gangrène du poumon ni de la plèvre; de même on a souvent mis en doute la possibilité du pneumothorax par simple exhalation gazeuse, admis pourtant par divers auteurs.

Nous avons eu l'occasion d'observer, à l'autopsie, un cas de pleurésie putride pure avec pneumothorax par simple fermentation gazeuse, sans trace de sphacèle de la plèvre et du poumon.

Une particularité clinique à signaler est la formation d'une inflammation gazeuse sous-cutanée, développée rapidement autour du point ponctionné. Dans ce cas, comme dans un autre, rapporté par M. Netter, nous pensons que l'aiguille, en se retirant, avait semé sur son trajet sous-cutané des germes dont la pullulation avait prêté au développement du gaz dans les mailles du tissu conjonctif sous-cutané, comme dans la plèvre. Ajoutons que le liquide pleural, inoculé au cobaye, occasionna un large abcès sous-cutané gangreneux et gazeux.

Une goutte de liquide, étalée sur lamelle et examinée au microscope immédiatement après la ponction, fourmillait de germes, microcoques et bacilles de dimensions les plus variées. C'est à grand'peine cependant que nous avons obtenu le développement de quelques colonies banales sur milieux ordinaires. Un ou deux jours après la ponction, le liquide, ensemencé à doses énormes, ne prêtait même plus au développement

d'aucun germe. On ne peut se défendre de l'idée que ce liquide putride était doué de qualités énergiquement bactéricides pour certains des microbes qu'il contenait.

En milieux aérobies, nous n'avons pu cultiver que difficilement des streptocoques et des staphylocoques ; par contre, en milieux anaérobies, en même temps que ces microbes nous avons obtenu des bacilles que nous ne sommes pas parvenus à isoler à l'état de pureté.

En inoculant le liquide pleural au cobaye, nous avons obtenu la formation d'abcès gazeux et gangreneux, et nous avons pu isoler sur l'animal un *proteus vulgaris* dont les cultures dégageaient une odeur fétide.

Cette observation était un type de pneumothorax sans effraction par simple exhalation gazeuse ; elle était un type également de pleurésie putride développée sans sphacèle du poumon ni de la plèvre. Cette absence de lésions gangreneuses nous montre pourquoi ces pleurésies ozéneuses, comme les appelle M. le Professeur Dieulafoy, guérissent facilement par la pleurotomie.

Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et le cytodiagnostic dans vingt-quatre cas d'épanchements séro-fibrineux de la plèvre. En collaboration avec M. Ravaut. *Congrès britannique de la tuberculose,* Londres, juillet 1901.

Nous avons recherché l'agglutination du bacille de Koch par divers liquides pleuraux, au moyen du procédé d'Arloing et Courmont.

Sur 11 pleurésies idiopathiques ou *a frigore*, dont la nature est, on le sait, tuberculeuse, la séro-réaction a été positive 9 fois, douteuse 1 fois et négative 1 fois.

Sur 2 pleurésies de phtisiques, 2 résultats négatifs.

Sur 11 pleurésies diverses, dont aucune n'était tuberculeuse, 11 résultats négatifs.

Ces faits montrent que cette séroréaction, faite avec les soins et les précautions nécessaires, peut fournir des renseignements précis sur la nature d'un épanchement pleural.

Le cytodiagnostic dans tous ces cas avait été pratiqué parallèlement à la recherche de l'agglutination.

Pleurésie purulente interlobaire à streptocoques avec ostéomyélite. Intervention chirurgicale. Guérison. En collaboration avec M. Froin. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 31 juillet 1903, p. 945.

Pathogénie des maladies des voies respiratoires (leçon faite à la Faculté). *Presse médicale*, 9 novembre 1895, p. 445.

Essai de mise au point de la question et étude du mécanisme complexe qui préside au développement des maladies des voies respiratoires.

A propos de l'hydro-pneumothorax tuberculeux traité et guéri par la thoracenthèse. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 juin 1897, p. 820.

Chez un malade atteint d'hydro-pneumothorax tuberculeux, j'ai dû pratiquer dans l'espace de cinq mois cinq ponctions successives, guidé chaque fois par la dyspnée qui menaçait la vie du malade. Après la cinquième ponction, le malade se rétablit peu à peu et quitta l'hôpital.

Une dyspnée intense, menaçant immédiatement les jours du malade et forçant pour ainsi dire la main de l'observateur, telle est la véritable indication à la ponction au cours d'un hydro-pneumothorax tuberculeux.

Kyste hydatique du poumon. Hémoptysie continue. Phase présuppurative dénoncée par un liquide clair eau de roche contenant des polynucléaires. Myosis du côté du kyste. Opération. Guérison. En collaboration avec M. Froin. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 juillet 1903, p. 917.

Le début de ce kyste remontait à trois ans. Une hémoptysie quotidienne sans fièvre, sans expectoration purulente, était restée pendant quatre mois le symptôme émergent, tel que l'a décrit M. Dieulafoy.

Notre observation a prouvé que malgré la limpidité d'un liquide hydatique, il est bon d'en pratiquer toujours l'examen cytologique après centrifugation. La présence des polynucléaires nous a montré que le kyste, déjà infecté, était à la période présuppurative, et qu'il fallait opérer sans tarder, si l'on ne voulait pas voir le kyste suppurer, se rompre et s'ouvrir dans les bronches. Le liquide, en effet, était déjà devenu louche au moment de l'opération, pratiquée quelques jours plus tard. Les polynucléaires y étaient très nombreux et on put en isoler par culture des bacilles anaérobies. L'état général était cependant resté parfait et la température s'était maintenue normale.

Le soir même de l'opération, l'hémoptysie, qui durait depuis quatre mois sans discontinuer, s'arrêta pour ne plus revenir ; le lendemain, le myosis à droite avait disparu et la guérison se fit rapidement.

MALADIES DU CŒUR, DES VAISSEAUX ET DU SANG

Endocardite végétante expérimentale, sans traumatisme valvulaire, par streptocoque d'origine salivaire. En collaboration avec M. F. Bezançon. *Société médicale des Hôpitaux,* 20 avril 1894, p. 251.

Ayant inoculé un grand nombre de lapins avec des streptocoques de diverses provenances, nous avons vu l'un d'eux mourir par hasard d'endocardite végétante. Sur la mitrale existait une végétation en chou-fleur, grosse comme un pois et contenant des streptocoques. L'animal n'avait subi ni traumatisme valvulaire, ni même injection intra-veineuse de la culture ; inoculé dans le tissu cellulaire de l'oreille, il avait présenté un érysipèle dont il était convalescent depuis quelques jours, lorsque survinrent les symptômes d'endocardite. N'est-ce pas ainsi qu'évolue le plus souvent l'endocardite végétante humaine, celle de l'érysipèle de la face, par exemple, comme en témoigne une série d'observations ?

Le streptocoque en cause provenait, dans notre cas, d'une bouche normale. Il était primitivement dénué d'action pathogène, et nous l'avions rendu virulent par association avec un colibacille.

Endocardite ulcéreuse polymicrobienne. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux,* 27 février 1903, p. 241.

Un cas intéressant d'endocardite infectieuse. *Médecine moderne,* 23 septembre 1903, p. 297.

Les endocardites infectieuses (clinique de l'hôpital Cochin). *Journal des Praticiens,* 21 février 1903, p. 118.

Le syndrome de Raynaud dans deux cas de péricardite à grand épanchement. *XIII[e] Cong. intern.*, Paris, 8 août 1900 et *Presse méd.*, 15 août 1900, p. 111.

Pouls lent permanent. Ischémie du bulbe par oblitération des artères bulbaires au niveau de leur origine eur le tronc basilaire. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 juillet 1902, p. 782.

L'homme qui fait l'objet de cette observation prenait depuis de longues années son pouls avec attention. Il avait pu constater pendant trente-cinq ans les irrégularités de ses pulsations sans avoir jamais souffert pendant cette période d'autres troubles vasculaires.

Ce malade, qui observait son pouls avec une attention si exceptionnelle, a pu noter avec une précision rigoureuse le moment où son pouls a commencé à devenir lent. Le symptôme avait apparu brusquement à la suite d'une attaque de grippe. Le pouls lent est resté pendant trois mois à l'état de symptôme isolé de la maladie de Stokes-Adams et la première attaque syncopale a entraîné la mort.

Les lésions anatomiques que nous avons constatées prouvaient que le bulbe recevait une irrigation insuffisante. Les artérioles bulbaires, à leur origine dans le tronc basilaire, subissaient une oblitération qui avait occasionné le pouls lent permanent avec syncope par ischémie bulbaire, comme l'oblitération des coronaires à leur origine dans l'aorte occasionne l'angine de poitrine par ischémie cardiaque.

Oblitération lente de la veine iliaque primitive droite. *III[e] Congrès de médecine*, Nancy, 6 août 1896.

Une phlébite partant de la fémorale avait mis plus de vingt ans à gagner la veine iliaque primitive droite et la veine cave inférieure. Le point de départ avait été une blessure reçue par éclat d'obus, à quelques centimètres au-dessous du pli de l'aine, à la bataille de Sedan.

Ce fait nous montre qu'à côté des phlébites aiguës ou subaiguës, il est des phlébites à marche chronique et lente mettant de longues années à s'étendre aux segments voisins du point primitivement lésé.

Dans ces conditions le sang se coagule, oblitère le vaisseau, et la thrombose suit pas à pas la phlébite. C'est alors que l'œdème apparaît et que la circulation collatérale se développe avec le luxe dont notre malade nous a donné le spectacle. Sur toute la cuisse du côté droit rampaient de

grosses veines sinueuses et superficielles qui remontaient sur la partie antérieure et droite de l'abdomen, formant un gros paquet variqueux au-dessus de l'arcade crurale droite.

De ce gros paquet variqueux sus-inguinal s'élevaient parallèlement de grosses veines superficielles dilatées, ne dépassant jamais la ligne médiane, contournant le côté droit de l'ombilic, puis s'élevant encore vers le mamelon en devenant de plus en plus volumineuses. Elles allaient enfin se perdant vers l'aisselle, gagnant sans doute la veine cave supérieure par les anastomoses de la mammaire interne. Le sang, dans toutes les veines, remontait de bas en haut.

Phlébite rhumatismale. En collaboration avec M. Sicard. *IIIe Congrès de médecine,* Nancy, 6 août 1896.

Il s'agissait d'une phlébite de la veine axillaire droite, survenue le 31e jour d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu. Un œdème énorme, rapidement progressif et presque complètement indolent, s'était rapidement étendu de l'extrémité à la racine du membre. Histologiquement, nous n'avons trouvé que les lésions banales de la phlébite. Les recherches bactériologiques ont montré l'absence d'infections secondaires. Dans ce cas, complètement examiné au point de vue anatomique et bactériologique, la phlébite ne pouvait être mise que sur le compte du rhumatisme.

Adénie avec éosinophilie. En collaboration avec M. Lesné. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux,* 7 juillet 1899, p. 696.

Nous avons observé successivement une éosinophilie, puis une anéosinophilie sanguine, chez une malade dont la trame des ganglions hypertrophiés contenait également une proportion anormale de cellules éosinophiles.

A l'autopsie de notre malade, âgée de trente-neuf ans, chez laquelle une adénie cervicale axillaire et trachéo-bronchique évolua en deux ans pour se terminer par un accès de suffocation, au milieu de symptômes dus à la compression du médiastin, nous avons constaté, outre les lésions ganglionnaires, quelques lymphomes du poumon, mais nous n'avons trouvé ni lésion du foie ni lésion de la rate. Par opposition de la famille, la moelle osseuse ne put être examinée.

Il s'agissait, en un mot, au point de vue histologique, d'un lymphadénome métatypique à gros réticulum et à cellules anormales.

L'examen du sang, pratiqué fréquemment pendant les six semaines que la malade a passées dans notre service, a donné les résultats suivants :

Pendant trois semaines, le nombre total des globules blancs oscillait autour de 62 000. La proportion des polynucléaires restait à peu près normale; celle des mononucléaires et des lymphocytes était très diminuée; par contre celle des éosinophiles s'élevait jusqu'à 26 p. 100.

Pendant les trois dernières semaines, le nombre total des globules blancs s'abaissa jusqu'à 23 000 et celui des éosinophiles diminua progressivement, de sorte que quatre jours avant la mort on ne trouvait plus un seul éosinophile sur 300 globules rouges.

Leucémie lymphocytique. En collaboration avec M. Prosper Merklen. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 mars 1900, p. 307.

Nous avons rapporté un cas de leucémie lymphatique observé chez un malade de 56 ans, dont le sang contenait des lymphocytes à l'exclusion presque complète des autres variétés de globules blancs. La rate était énorme; le foie dépassait de 8 centimètres le rebord des fausses côtes; des ganglions hypertrophiés étaient disséminés dans les régions inguinales, axillaires et sus-claviculaires.

Le dernier examen de sang pratiqué pendant la vie décela 1 million 534.500 globules rouges et 761.600 globules blancs. Ces globules blancs comprenaient presque exclusivement de petits lymphocytes opaques.

On constatait 89 de ces éléments pour 11 grands leucocytes mononucléaires translucides de Hayem; de ces derniers, les uns étaient au moins quatre fois plus gros que les globules rouges; les autres étaient moins volumineux, servaient de transition avec les lymphocytes. Ces grands leucocytes ne semblaient formés que par un gros noyau pâle, peu colorable.

On ne trouva pas d'éosinophiles, et on constata à peine un polynucléaire neutrophile sur 300 globules blancs.

L'examen histologique des organes concorde avec l'examen hématologique fait pendant la vie. Les ganglions, la rate, la moelle des os, le foie étaient infiltrés de lymphocytes et de quelques mononucléaires à protoplasma transparent, à l'exclusion des polynucléaires et des éosinophiles.

A propos d'un cas de leucémie myélogène. *Société médicale des Hôpitaux,* 22 juin 1900, p. 816.

Étude de la formule leucocytaire, poursuivie pendant quinze mois, chez un sujet présentant la forme splénique de la maladie. Notre malade avait présenté des hémorrhagies fréquentes de l'estomac, des lèvres et des muscles.

A propos de la leucémie myélogène. *Société médicale des Hôpitaux,* 24 mai 1901, p. 525.

A propos des prétendus parasites de la leucocythémie. *Société médicale des Hôpitaux,* 9 mars 1900, p. 281.

Recherches sur les propriétés hémolytiques du sérum dans un cas de purpura hémorragique. *Société médicale des Hôpitaux,* 17 janvier 1902, p. 43.

Chez un homme ayant souffert d'un purpura très confluent, compliqué d'hémorragies internes, j'ai recherché avec M. Besredka si, sous l'influence de la résorption de ses globules rouges, ce malade n'avait pas acquis un sérum doué de propriétés iso-hémolytiques. Or, le sérum de notre malade n'était pas plus hémolytique qu'un sérum humain normal : il n'était donc pas iso-hémolytique ; il ne possédait pas non plus un pouvoir anti-iso-hémolytique plus prononcé que celui d'un sérum humain normal.

MALADIES DU REIN
DU FOIE
DE LA RATE ET DU TUBE DIGESTIF

MALADIES DU REIN

Les fonctions rénales dans les états urémiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 février 1900, p. 114.

Modifications de la perméabilité rénale chez un même sujet. *Société médicale des Hôpitaux*, 30 mars 1900, p. 409.

A propos des albuminuries minima. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 juin 1900, p. 762.

A propos de l'élimination comparée du bleu de méthylène et de l'iodure de potassium. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 juillet 1903, p. 899.

Dans les néphrites interstitielles, la perméabilité est diminuée pour le bleu de méthylène injecté suivant le procédé de MM. Achard et Castaigne. Dans les néphrites purement parenchymateuses, au contraire, la perméabilité au bleu reste normale et peut même être exagérée, comme nous l'avons constaté après MM. Bard, Léon Bernard, Achard et Clerc.

La différence de l'élimination dans les deux cas est, suivant nous, d'une interprétation facile. Dans la néphrite parenchymateuse, le bleu, comme les autres matériaux de l'urine, arrive directement au contact des épithéliums; dans les néphrites interstitielles, au contraire, le bleu doit commencer par franchir les manchons scléreux qui entourent les artérioles et les capillaires. Il s'agit donc surtout, dans ce cas, d'une imperméabilité vasculaire du rein.

Nous avons constaté, d'autre part, un retard dans l'élimination du bleu au cours d'un certain nombre de néphrites épithéliales devenues diffuses en vieillissant; il faut pour cela, avant tout, que la lésion conjonctive secondaire soit suffisamment généralisée. Ce retard dans l'élimination du bleu de méthylène, au cours de la néphrite diffuse, est un phénomène à l'actif du procédé du bleu; il peut permettre dans certains cas de conclure à l'adjonction de lésions interstitielles aux lésions épithéliales.

Chez un homme qui, atteint d'albuminurie légère depuis quinze ans, n'avait pas cependant cessé de jouir d'une santé parfaite, l'épreuve du bleu de méthylène nous a permis de déceler un léger retard dans l'élimination de la matière colorante. L'élimination de l'iodure de potassium et du salicylate de soude était également troublée. L'albuminurie n'était donc pas le seul indice de la lésion rénale dont ce malade était frappé.

Les troubles de l'élimination du bleu, qui nous renseignent sur l'existence d'une lésion scléreuse du rein ne sont pas, en général, proportionnels ni au degré de la lésion rénale, ni à l'intensité des symptômes urémiques. Nous avons rapporté un cas de néphrite syphilitique avec conservation de la perméabilité au bleu, à un moment où le malade avait présenté cependant des symptômes tels que rétrécissement des pupilles, dyspnée *sine materia*, attaque de coma. Tel sujet atteint de néphrite interstitielle, en proie à des accidents mortels à brève échéance, peut n'offrir qu'un retard et un prolongement modérés de l'élimination du bleu; tel autre ne souffrant que de petits accidents dits urémiques, tout prêts à subir une rétrocession rapide, présentera des troubles de l'élimination du bleu portés au maximum. C'est encore le cas d'une de mes malades qui, à son entrée à l'hôpital, n'éliminait à aucun moment le bleu qu'on lui avait injecté sous la peau ; le chromogène n'apparaissait que pendant un très court espace de temps, durant la sixième et la septième heure qui suivait l'injection. L'élimination du bleu était pour ainsi dire nulle et cependant la perméabilité rénale à l'iodure de potassium n'était diminuée que de moitié.

Chez une autre malade atteinte de néphrite diffuse développée à la suite d'angines à répétition, le bleu ne passait que très tardivement et pendant peu de temps, de la seizième à la vingt-troisième heure, et le chromogène de la deuxième à la vingt-cinquième heure. Par contre, l'iodure de potassium fut éliminé par les urines de façon absolument normale.

Nous avons donc, dans certains cas, noté comme M. Bard une dissociation dans les troubles de l'élimination du bleu et de l'iodure de potassium.

L'observation de l'un de nos malades nous a prouvé combien il est intéressant de poursuivre, chez un même sujet, les variations de la perméabilité rénale au bleu de méthylène ou à l'iodure de potassium. La perméabilité rénale pour l'iodure de potassium, primitivement diminuée, est, en effet, devenue normale sous l'influence du repos, du régime lacté et de la théobromine, et la perméabilité pour le bleu, primitivement nulle, s'est améliorée au point que le bleu passait dès la première heure.

Perméabilité rénale et cryoscopie du sérum sanguin dans les néphrites parenchymateuses humaines et expérimentales. En collaboration avec M. Lesné. *XIIIe Congrès international*, Paris, 7 août 1900 et *Presse médicale*, 11 août 1900, p. 107.

L'étude comparée de la cryoscopie du sérum sanguin et de l'imperméabilité rénale faite au cours de la néphrite parenchymateuse est intéressante au point de vue de la pathogénie de certains états urémiques.

Nous avons observé un malade porteur d'une néphrite parenchymateuse, chez lequel l'élimination de l'iodure de potassium et du bleu était normale. On constatait pour toute anomalie un prolongement de l'élimination du bleu pendant le quatrième jour sous forme de traces à peine apparentes. En dehors de la céphalée, ce malade n'avait présenté aucun symptôme d'intoxication urémique : la cryoscopie de son sérum sanguin, faite par M. Bousquet, donnait cependant comme point de congélation — 1°,07 et accusait ainsi une rétention très considérable.

Koranyi a noté des abaissements du point de congélation du sérum plus marqués encore que le nôtre. Dans des cas d'insuffisance rénale développés au cours de maladies chirurgicales du rein, il a constaté dans le sérum des points de congélation variant entre — 0,80 et — 1,2, alors que dans des cas d'urémie mortelle, il n'a trouvé que — 0,55 à — 0,57. H. Strauss et d'autres auteurs ont trouvé, au contraire, des chiffres relativement élevés dans l'urémie.

Ces contradictions ne sont qu'apparentes, car tout dépend du moment où l'examen cryoscopique du sérum a été pratiqué. Les substances retenues ne font que passer dans le plasma pour aller se rendre dans les tissus et le chlorure de sodium est sans doute une de celles qui s'y fixe le plus rapidement.

En déterminant chez des animaux des lésions purement parenchymateuses du rein par injection d'acide chromique, on note, comme l'ont déjà vu Richter et Roth, un abaissement du point de congélation du sérum sanguin. Les expériences que de notre côté nous avons faites sur sept lapins montrent que, dans ces conditions, Δ du sérum sanguin peut varier entre — 0°,68 et — 0°,99.

Nous avons fait plus et nous avons recherché ce que devenait, pendant ce temps, la perméabilité du rein de ces animaux pour le salicylate de soude et le bleu de méthylène. L'élimination de l'acide salicylique était normale. Le bleu apparaissait dans l'urine aussi rapidement qu'à l'état

normal ; on notait seulement une élimination prolongée de chromogène.

Les urines, fortement albumineuses et riches en cylindres granuleux, étaient peu diminuées de volume. On notait en général une diminution des chlorures. Cette constatation répondait bien à la réalité des faits, car la rétention des chlorures à certaines périodes de la néphrite parenchymateuse a été plus tard nettement démontrée.

A propos de l'opothérapie surrénale (*Société médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898, p. 180).

Chez un malade de cinquante ans atteint de maladie d'Addison type, l'ingestion de capsules surrénales de mouton a déterminé une amélioration rapide, mais très passagère, portant sur un seul symptôme, l'asthénie.

Granulations tuberculeuses très discrètes des capsules surrénales. Carie tuberculeuse des 2e et 3e vertèbres lombaires. Signes de maladie d'Addison pendant la vie. *Bulletin de la Société anatomique*, 18 juin 1886, p. 459.

État du rein pendant l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique essentielle. En collaboration avec M. Dieulafoy, *In* article *Hémoglobinurie* du *Manuel de Pathologie interne* de M. Dieulafoy.

Nous avons eu l'occasion, avec notre maître, M. le professeur Dieulafoy, de pratiquer une autopsie, que nous croyons unique dans la science, d'hémoglobinurie paroxystique essentielle avec ictère, chez une femme morte pendant la crise hémoglobinurique. Les reins présentaient une couleur sépia très marquée dans toute la substance corticale. Au microscope, les capillaires n'apparaissaient pas congestionnés, les glomérules étaient indemnes, les cellules troubles des tubes contournés et des branches montantes de Henle présentaient seules une infiltration hémoglobinique complète ; de grosses granulations hémoglobiniques se rencontraient même dans l'air des tubes. Par contre, les cellules des tubes collecteurs ne présentaient pas trace de cette infiltration. La localisation était donc bien celle des pigments, qui, dissous préalablement dans la circulation générale, sont éliminés par le rein, comme dans la célèbre expérience de Heidenhain. Les artérioles étaient saines, mais le tissu conjonctif péritubulaire et périglomérulaire était faiblement sclérosé. Le léger état de

souffrance du tissu conjonctif était sans doute le reliquat de l'irritation causée par les poussées hémoglobinuriques dont la malade avait souffert antérieurement.

L'aspect des éléments épithéliaux du rein, dans ce fait d'hémoglobinurie paroxystique, était exactement celui qu'ils présentent dans les faits d'hémoglobinurie expérimentale causée par une hémoglobinhémie toxique préalable. Nous avons donc pu surprendre l'état du rein au cours de la crise paroxystique d'hémoglobinurie et les lésions trouvées apportent, croyons-nous, une preuve en faveur de la théorie hémoglobinhémique.

Opalescence et lactescence du sérum de certains albuminuriques. En collaboration avec M. Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1896, p. 766.

Ayant eu l'occasion d'examiner le sérum d'un grand nombre d'individus sains ou atteints d'affections les plus diverses, nous avons été frappés de voir que le sérum de certains albuminuriques présentait, immédiatement après sa séparation du caillot, un aspect opalin ou lactescent tout à fait spécial. Des recherches bibliographiques nous ont montré que si le fait était aujourd'hui presque complètement tombé dans l'oubli, il n'avait pas échappé aux anciens observateurs, qui n'ont fait qu'une courte mention du phénomène, sans s'attacher à son étude et sans rechercher d'une façon méthodique dans quelles formes spéciales du mal de Bright il s'observait de préférence.

Nous avons examiné systématiquement le sérum de 13 sujets, atteints soit d'albuminurie abondante, soit de formes variées de mal de Bright. Chez 8 d'entre eux, le sérum présentait un aspect plus ou moins opalin, et rarement un aspect de franche lactescence; chez les 5 autres, le sérum présenta une transparence parfaite. Dans tous les cas, le sang a été puisé aseptiquement dans la veine et recueilli dans un tube à essai stérilisé.

Les albuminuriques, dont le sérum était opalescent ou lactescent, étaient atteints indistinctement de néphrite aiguë, subaiguë ou chronique. Dans tous les cas, le taux de l'albumine contenue dans les urines était relativement élevé.

Parmi les malades dont le sérum était limpide, trois souffraient de néphrite interstitielle chronique, et leur urine ne contenait que quelques centigrammes d'albumine; par contre, les deux autres avaient l'un 2 gr., l'autre 7 grammes d'albumine par litre.

La teinte opaline peut être légère et demande, dans certains cas, à

être cherchée. D'autre part, la lactescence est parfois telle que le sérum peut présenter l'aspect d'une masse laiteuse. Nous avons vu que, chez un même malade, l'opalescence du sérum pouvait diminuer d'intensité lorsque, sous l'influence du régime lacté, l'albumine diminuait dans les urines.

Nous avons, dans cinq cas, pratiqué l'examen microscopique à un fort grossissement de sérums lactescents ou opalescents. Dans trois de ces cas, nous avons trouvé de petits corpuscules ronds, réfringents, immobiles, de volume et de nombre variables, formant parfois de véritables constellations sous le champ du microscope, ayant à peu près comme diamètre la longueur d'un quart ou d'un cinquième de globule rouge ; quelques-uns ressemblaient à des hématoblastes. Ces corpuscules ne se laissent colorer ni par l'éosine, ni par le bleu de méthylène, ni par la fuchsine. Ni l'hématoxyline, ni le carmin ne permettent de déceler la présence de noyaux dans ces corpuscules. L'acide osmique ne les colore pas et ils ne sont pas solubles dans l'éther.

La centrifugation ne fait pas perdre au sérum sa teinte opalescente; elle ne permet pas de séparer les corpuscules de la partie liquide.

L'examen microscopique de deux sérums faiblement opalescents ne nous a pas montré ces granulations transparentes.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons pu retrouver les corpuscules graisseux décrits par certains auteurs.

L'état lactescent du sérum peut se montrer passagèrement chez l'homme bien portant, pendant la période digestive, mais seulement après absorption d'aliments en excès.

Depuis nos recherches, la question des humeurs lactescentes et opalescentes est restée à l'ordre du jour, comme en témoignent les travaux de MM. Achard, Variot, Castaigne, Lenoble, Chenu, et Jousset.

Pathogénie des néphrites à streptocoques. *In* article *Streptococcie* du *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de Brouardel et Gilbert, t. I, p. 515.

Les néphrites à streptocoques sont si fréquentes qu'on les retrouve à chaque pas, en pathologie rénale; on conçoit donc tout l'intérêt qui s'attache à l'étude de leur pathogénie. On a longtemps discuté sur le rôle joué par le microbe ou ses toxines. Un fait que nous avons observé nous permet de soutenir : 1° que le streptocoque, par action directe, ne peut déterminer au niveau du rein que la congestion; 2° que les lésions inflammatoires ou dégénératives caractéristiques de la néphrite sont dues aux toxines sécrétées par ce microbe.

Chez un nouveau-né, mort deux jours après sa naissance, nous avons vu avec M. Wallich, comme nous l'avons rapporté plus haut, une septicémie à streptocoques se généraliser par la voie sanguine avec toute la rigueur d'un fait expérimental. La mère, atteinte d'infection généralisée à streptocoques, peu de temps avant l'accouchement, avait transmis à cet enfant, par la veine ombilicale, une injection massive de streptocoques. Tous les vaisseaux sanguins, petits et grands, du rein de l'enfant étaient très congestionnés, gorgés de globules rouges. Les streptocoques bourraient les capillaires glomérulaires et péritubulaires, au point de les mettre en évidence, comme ne l'aurait pas mieux fait la plus fine injection colorante. Ni dans les capsules de Bowman, ni dans l'aire des tubes droits ou contournés, l'examen le plus minutieux ne permit de déceler le moindre streptocoque. Ce microbe était visible seulement dans l'intérieur des vaisseaux. Tous les éléments cellulaires du rein étaient sains : les cellules glomérulaires, celles de la capsule de Bowman, l'épithélium des tubes droits et contournés étaient également en état de parfaite intégrité. Les streptocoques qui gorgeaient le rein depuis au moins deux jours n'avaient donc su produire que la congestion, et, en raison de l'intégrité des tissus, n'avaient pu franchir la voie vasculaire pour pénétrer les tubes d'excrétion. En un mot, le rein de ce nouveau-né présentait exactement les lésions classiques du rein charbonneux décrites par M. Straus.

Par contre, lorsqu'une maladie à streptocoques, telle que l'érysipèle ou l'infection puerpérale, a duré longtemps, le rein présente des lésions histologiques diffuses et les streptocoques sont très rares sur les coupes. Nous avons constaté sept fois ces altérations, à l'autopsie de treize femmes mortes d'infection puerpérale. Dans ces cas, seules les toxines, sans cesse éliminées, ont pu déterminer des lésions inflammatoires et dégénératives.

Les microbes semblent donc, en général, incapables de déterminer, par action directe, la dégénérescence des épithéliums du rein. Dans les maladies infectieuses dont le microbe se généralise par la voie sanguine aussi bien que dans la diphtérie, les lésions épithéliales semblent dues, avant tout, à l'action des toxines.

FOIE, RATE ET TUBE DIGESTIF

Recherches expérimentales sur les processus infectieux et dialytiques dans les kystes hydatiques du foie. En collaboration avec M. Chauffard. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 avril 1891.

Les recherches bactériologiques si nombreuses, provoquées depuis quelques années par l'étude des processus pyogènes, n'avaient pas porté sur la pathogénie de la suppuration dans les kystes hydatiques du foie. Nous avons essayé, avec M. Chauffard, de combler cette lacune, en même temps que nous nous sommes livrés à une étude des processus dialytiques qui se passent dans ces kystes.

Le liquide hydatique limpide ne contient pas de micro-organismes. Il n'est pas bactéricide; il constitue, au contraire, pour les microbes un excellent milieu de culture.

Dans un cas de kyste hydatique suppuré du foie, nous n'avons pu isoler aucun microbe. Cette absence de germes ne doit pas être exceptionnelle; elle donne la raison du peu de virulence du pus hydatique souvent constaté par les chirurgiens.

Toute membrane hydatique est absolument imperméable aux microbes, qu'elle arrête comme un filtre parfait. La suppuration ne peut donc envahir la poche kystique que si ses parois ont été, au préalable, fissurées ou altérées par une périkystite suppurative.

Pas de germes microbiens dans une poche hydatique intacte. Ces germes gagnent la paroi conjonctive périkystique par voie sanguine, ou plus probablement par voie biliaire, comme l'a supposé Dupré.

Par contre, toute membrane hydatique possède un pouvoir dialytique, et nous avons établi que, si les vésicules sont plongées dans une solution de sublimé, le mercure passe dans le liquide vésiculaire.

On comprend toute l'importance de ce fait : il apporte la preuve expérimentale qu'une certaine quantité de sublimé injectée et abandonnée dans la poche-mère d'un kyste hydatique peut, par diffusion dialytique,

imprégner toutes les vésicules-filles et exercer ainsi sur elles son action parasiticide.

Dans une série d'expériences, nous avons cherché à établir quelle était la quantité de substance antiseptique nécessaire pour maintenir stérile le liquide hydatique ensemencé avec le staphylocoque doré ou le colibacille.

Pour ne parler que du sublimé, nous avons calculé que, pour empêcher toute germination hydatique dans un kyste hydatique contenant 2 litres de liquide, il faudrait environ 36 grammes de liqueur de Van Swieten.

Cirrhose tuberculeuse expérimentale ; généralisation du processus sclérogène

En collaboration avec M. F. Bezançon, *Société de Biologie*, 29 décembre 1894, p. 876.

La cirrhose tuberculeuse expérimentale n'a été produite qu'exceptionnellement chez le cobaye, par inoculation de produits tuberculeux humains, puisque l'on n'en connaissait qu'une observation publiée par MM. Hanot et Gilbert en 1890. L'intérêt de notre cas était dans la netteté de la lésion produite, dans la nature de la graine qui avait servi à l'inoculation, dans la généralisation du processus scléreux à la rate et aux reins.

La cirrhose avait été obtenue par injection, dans le péritoine d'un cobaye, de quelques gouttes de pus provenant d'un abcès froid osseux développé chez une vieille femme de 76 ans, et présentant un degré de virulence extrêmement atténué. La cirrhose avait mis cent jours à se développer.

Macroscopiquement, l'aspect du foie était granuleux. Au microscope, les grandes bandes scléreuses étaient localisées exclusivement aux espaces-portes et aux fissures de Kiernan. Quelques fins tractus se détachaient seulement pour former une véritable cirrhose mono-cellulaire. Les vaisseaux biliaires-portes et hépatiques des espaces n'étaient pas modifiés: C'est là un fait très important, et en raison de lésions péritonéales tuberculeuses concomitantes, on pouvait se demander si le processus cirrhotique n'était pas dans ce cas d'origine capsulaire. Notons que, dans la région voisine de la veine sus-hépatique centrale, les cellules hépatiques renfermaient souvent de grosses gouttelettes graisseuses.

Les reins présentaient une sclérose péritubulaire diffuse formant de véritables nœuds en certains points. Ici, comme au niveau du foie, on ne trouvait pas de processus d'endartérite, et la sclérose ne semblait pas procéder des artères.

Ictère chronique acholurique congénital chez un homme de vingt-neuf ans, Augmentation passagère et légère du volume du foie et de la rate. Parfait état de la santé générale. En collaboration avec M. P. Ravaut. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 novembre 1902, p. 984.

Chez un homme de vingt-neuf ans, nous avons observé un ictère chronique qui remontait à la première enfance, aussi loin que s'étendait son souvenir.

Le foie et la rate, examinés à plusieurs reprises, présentaient un volume tantôt normal, tantôt légèrement augmenté.

Le sérum sanguin, examiné très souvent, a toujours donné la réaction de Gmelin.

Les urines ne contenaient pas de pigment biliaire vrai, mais du pigment rouge brun ou de l'urobiline.

Ce malade, qui depuis si longtemps présentait des troubles de la biligénie, était atteint d'un de ces ictères congénitaux sur lesquels M. Gilbert et ses élèves ont attiré l'attention.

Lésions du foie dans la syphilis héréditaire. Revue critique. *Journal des Connaissances médicales*, 1890, p. 170.

Abcès aréolaire du foie d'origine calculeuse. En collaboration avec M. Griffon. *Société anatomique*, 25 janvier 1895, p. 38.

Cancer primitif du foie à forme massive avec ictère. *Bulletin de la Société anatomique*, 20 octobre 1887, p. 624.

Ascite lactescente à leucocytes d'origine lymphatique. En collaboration avec M. Prosper Merklen. *Société médicale des Hôpitaux*, 23 février 1900, p. 200.

Dans le liquide de cette ascite lactescente, l'examen microscopique ne permettait de déceler ni granulations graisseuses, ni granulations albuminoïdes, ni globules rouges. Cet examen, par contre, révélait en très grande abondance des leucocytes uninucléés.

Splénomégalie tuberculeuse sans leucémie avec hyperglobulie et cyanose. En collaboration avec M. Rendu. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juin 1899, p. 529.

Nous avons décrit un type particulier de splénomégalie tuberculeuse primitive.

La rate chez notre malade s'était comportée comme un gros ganglion tuberculeux. La tuberculose s'y était installée primitivement et y est restée localisée pendant de longues années, édifiant, sans grande réaction, des masses caséeuses et du tissu de sclérose.

Une poussée granulique avait marqué l'étape dernière. Des granulations jeunes étaient semées dans la rate autour des masses caséeuses et criblaient surtout le parenchyme hépatique. La chronologie comparée de la lésion splénique et de la lésion hépatique nous montre une fois de plus, suivant la loi formulée par M. Chauffard, le rôle joué par la veine splénique dans la filiation du processus. Les bacilles venus de la rate semblaient même avoir jalonné la route suivie par la veine splénique, en édifiant des tubercules au niveau du pancréas.

Notre malade avait présenté pendant la vie un syndrome tout à fait particulier, constitué par la splénomégalie, l'hyperglobulie sans leucémie, la cyanose des extrémités, des ulcérations de la langue et des gencives.

La splénomégalie avait mis huit ans à se développer et avait fini par remplir toute la moitié gauche de l'abdomen, descendant jusqu'à la région inguinale.

La teinte cyanique était très manifeste, surtout au niveau des extrémités, sur le bout du nez, les deux oreilles, les lèvres, le gland, les doigts et les orteils. Les phalanges des gros orteils avaient, en outre, un peu augmenté de volume.

L'hyperglobulie a été constatée à plusieurs reprises. Le nombre des globules rouges s'est élevé jusqu'à 6200000; celui des globules blancs n'a pas dépassé 6000. Les hématies étaient agrandies. Il n'existait pas de modification dans la quantité proportionnelle des diverses espèces de leucocytes.

Dans le sang de la moelle osseuse, on notait à l'autopsie la présence de globules rouges nucléés.

La triade symptomatique caractérisée par la splénomégalie, l'hyperglobulie et la cyanose, a été notée par MM. Moutard-Martin et Lefas dans un cas de tuberculose primitive et massive de la rate, dont l'histoire a été publiée après celle de notre malade. Déjà quelques années auparavant

nous avions décrit ce syndrome (Société médicale des Hôpitaux, 23 janvier 1895, p. 60).

Rappelons que l'examen histologique nous a montré que dans la rate de notre malade tous les éléments nobles avaient disparu. Cette rate ne pouvait donc plus exercer ses fonctions physiologiques. Peut-être faut-il chercher la raison de l'hyperglobulie dans l'action vicariante d'autres organes hématopoiétiques, tels que la moelle des os. La présence de globules rouges nucléés dans le sang de la moelle osseuse et l'existence de globules rouges augmentés de nombre dans le sang de la circulation indiquaient tout au moins la suractivité fonctionnelle de cette moelle.

Adénopathie sus-claviculaire gauche, à évolution rapide, chez un cancéreux de l'estomac. Adénopathie axillaire gauche concomitante. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 décembre 1893.

Cette observation montre que l'apparition de l'adénopathie sus-claviculaire de Troisier peut se faire rapidement, d'une semaine à l'autre, au cours d'un cancer de l'estomac, et qu'il faut se livrer à des examens réitérés de la région pour dépister le ganglion dès son origine. Elle prouve enfin que l'adénopathie sus-claviculaire peut se compliquer d'adénopathie axillaire.

Occlusion intestinale par calcul biliaire. Expulsion du calcul par grands lavements huileux. En collaboration avec M. Mourette. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juin 1901, p. 660.

Ulcère rond développé au cours d'une pyohémie à staphylocoques. De l'origine infectieuse de certains ulcères ronds perforants de l'estomac. En collaboration avec M. Meslay. *Société médicale des Hôpitaux*, 12 mars 1897, p. 379.

Nous avons observé un cas de pyohémie à staphylocoques chez un homme de trente ans, développée à la suite d'un durillon suppuré de la plante du pied. On notait dans les poumons, les reins, l'épididyme, le péricarde, la peau, des suppurations qui, par leur profusion et leur localisation, rappelaient celles obtenues expérimentalement chez le lapin par inoculation intraveineuse d'un staphylocoque virulent.

L'intérêt de cette observation était surtout dans la constatation, faite à l'autopsie, d'un ulcère rond perforant aigu, plus gros qu'une pièce de deux francs, situé à la partie moyenne de la petite courbure et resté latent jusqu'à la mort.

Tout autour de l'ulcère, on notait de l'œdème et une vascularisation énorme de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Pas de sclérose ni d'adhérences de voisinage.

Les lésions donnaient l'impression d'une sorte d'escharc bordée par une zone de défense leucocytique et par un trait d'élimination. En outre, bien que l'ulcère se fût développé au cours de la staphylococcie, jamais, sur des coupes nombreuses colorées par la méthode de Weigert, on ne put déceler la présence du staphylocoque. Malgré cette absence de microbes, cet ulcère devait être mis sur le compte de l'infection.

Nous pensons qu'un petit abcès ou une érosion à staphylocoques s'était développée, au préalable, à la surface de la muqueuse, et que l'action du suc gastrique a fait le reste, en transformant rapidement une petite perte de substance en gros ulcère. A l'origine, l'exulcération était sans doute microbienne ; puis, l'ulcère est devenu septique, et les microbes ont disparu lorsque la lésion s'est étendue. Il en va de même pour la phlegmatia alba dolens d'origine infectieuse. Les microbes se retrouvent en un point limité, au niveau du caillot primitif, *primum movens* de l'infection; on ne les retrouve plus au niveau du caillot prolongé, de formation toute mécanique.

Chez certains sujets, toute perte de la substance de la muqueuse gastrique, quelle qu'en soit la cause, peut aboutir à l'ulcère rond. Pourquoi les ulcérations ou les érosions d'origine infectieuse feraient-elles exception à la règle? Suivant les qualités du suc gastrique du sujet qui en est porteur, ces ulcérations peuvent ou se cicatriser, ou aboutir plus ou moins tôt à l'ulcère rond. Sans nul doute, l'infection est l'origine de certains ulcères perforants.

Cette opinion soutenue depuis longtemps par M. Letulle au nom de la clinique, de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation, ne semble pas avoir reçu, en pathologie humaine, de sanction bactériologique. Si, pour trancher la question, on attend de trouver le microbe pathogène sur les bords ou le fond de l'ulcère rond, le problème risque fort de ne jamais trouver sa solution. Le microbe ne peut se rencontrer qu'au moment de la formation de la lésion, au niveau de l'exulcération spécifique qui est comme l'entame de l'ulcère rond. Lorsque cet ulcère est constitué, il

est trop tard pour retrouver le microbe; il a disparu, en même temps que la lésion s'est étendue. L'ulcère n'est plus qu'un trouble trophique spécial à la muqueuse gastrique, il a perdu la marque de sa spécificité étiologique.

Voilà pourquoi, malgré l'absence de staphylocoques sur les parois ou sur le fond de l'ulcère dont nous venons de donner la description, nous n'hésitons pas à invoquer l'origine infectieuse.

Les circonstances étiologiques dans lesquelles est survenu cet ulcère, les caractères macroscopiques et histologiques de la lésion, qui sont ceux d'un processus aigu, plaident hautement en faveur de cette opinion.

Chez ce malade, les staphylocoques, transportés dans la circulation générale, ont produit des lésions d'aspect différent, suivant les régions où ils ont colonisé.

Dans les reins, ils avaient déterminé des traînées purulentes rayonnant de la convexité au hile; dans le poumon, ils avaient occasionné un abcès aréolaire, toutes lésions commandées par l'architectonique de ces organes. De même, au niveau de l'estomac, la lésion staphylococcique avait abouti à l'ulcère rond, lésion commandée par la topographie des artères nourricières et par le chimisme de l'estomac.

MALADIES DES MÉNINGES ET DU SYSTÈME NERVEUX

MÉNINGES ET LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Hémorrhagie méningée avec signe de Kernig. En collaboration avec M. PROSPER MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux*, 1er décembre 1899, p. 899.

Le diagnostic de l'hémorrhagie méningée. *Presse médicale*, 3 juin 1903, p. 413.

L'hémorrhagie méningée était pour le médecin, il y quelques années encore, une des maladies les plus difficiles à reconnaître; souvent soupçonnée, son existence ne pouvait jamais être affirmée. Elle est aujourd'hui une des lésions dont le diagnostic peut être établi avec le plus de certitude. Les progrès de la séméiotique l'ont dotée des symptômes décisifs qui lui faisaient défaut : nous avons, en effet, dans le signe de Kernig, un moyen précieux de dépister la lésion méningée, et la ponction lombaire, en nous montrant les éléments du sang dans le liquide céphalo-rachidien, peut nous fournir la preuve de la nature hémorrhagique de cette lésion.

Le signe de Kernig était présent chez deux malades dont j'ai rapporté l'histoire.

Dans le cas que j'ai étudié avec M. Prosper Merklen, ce symptôme existait en dehors de toute inflammation des méninges qui recouvrent les circonvolutions cérébrales. Le caillot de l'hémorrhagie méningée n'irritait que les méninges du mésencéphale et celles de la moelle ; il ne dépassait pas du côté de l'encéphale le chiasma des nerfs optiques.

Chez la malade, dont j'ai publié plus tard l'histoire dans la *Presse médicale*, l'hémorrhagie s'était faite sous les méninges cérébrales, mais les méninges spinales n'étaient pas tout à fait indemnes. Au niveau de la région cervicale, sous la pie-mère, la surface de la moelle, faiblement colorée, semblait avoir été comme effleurée par un léger coup de pinceau hémorrhagique. Ces faits concordent avec l'opinion de M. Dieulafoy, qui pense que le signe de Kernig est dû avant tout à une lésion des méninges spinales.

L'intérêt principal pour le diagnostic de l'hémorrhagie méningée est dans les résultats fournis par l'examen du liquide céphalo-rachidien.

On sait que M. Sicard a étudié, sous le nom de chromo-diagnostic, l'ensemble des caractères de la coloration du liquide céphalo-rachidien, au cours des hémorrhagies du névraxe. M. Bard a signalé la teinte franchement jaune que peut prendre dans ces conditions le liquide céphalo-rachidien libre de tout globule rouge. M. Sicard a insisté tout particulièrement sur la valeur de cette teinte du liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic des hémorrhagies médicales des centres nerveux, et j'ai moi-même, avec M. Le Sourd, apporté des faits confirmatifs sur ce sujet.

En matière d'hémorrhagie méningée, nous avons montré comment, après centrifugation, le liquide céphalo-rachidien sanglant, au lieu d'apparaître avec un aspect clair « eau de roche », présentait une teinte jaune très accentuée.

Le caractère tiré de l'aspect du liquide, après centrifugation, est donc de première importance pour affirmer que le liquide provient d'une hémorrhagie préalable des méninges et non d'une hémorrhagie accidentelle causée par l'aiguille pendant l'opération de la ponction lombaire.

Ce signe vient s'ajouter à ceux que MM. Tuffier et Milian ont proposés, et tirés de l'étude du mode d'écoulement du liquide et de la présence ou de l'absence de la coagulation ultérieure. Pour eux, le liquide provient d'une hémorrhagie antérieure du névraxe, s'il apparaît avec une teinte uniforme dans les trois tubes qui ont servi successivement à le recueillir, au cours de la même ponction. D'autre part, si le sang puisé par la ponction coagule au sein du liquide, ce sang est de provenance accidentelle ; s'il ne coagule pas, et si les hématies se déposent simplement au fond du tube, c'est que le sang a séjourné antérieurement dans le liquide céphalo-rachidien.

D'un fait que nous avons publié, il est permis de conclure que l'uniformité de la teinte hématique du liquide recueilli dans les trois tubes successifs présente une grande valeur pour le diagnostic d'une hémorrhagie préalable, comme l'ont montré MM. Tuffier et Milian, mais l'inverse n'est pas toujours vrai. Il se peut, comme dans notre cas actuel, que le liquide ponctionné donne, quoiqu'il s'agisse bien d'une hémorrhagie préexistante, une gamme de teintes variant du premier au second tube. On peut se demander, pour expliquer un tel fait, si la petite quantité de sang provenant d'une hémorrhagie accidentelle et occasionnée par la piqûre ne s'était pas ajoutée, dans le premier tube, au sang préexistant dans le liquide céphalo-rachidien.

L'examen cytologique fait avec le liquide céphalo-rachidien provenant de ponctions successives a fourni, au point de vue leucocytaire, une formule négative d'abord, polynucléaire ensuite et enfin lymphocytique. Le sang épanché au sein de la méninge, faisant office d'agent traumatique aseptique, a provoqué l'exode des polynucléaires au moment sans doute où l'irritation était la plus forte. Les lymphocytes ont apparu au moment où cette irritation commençait à s'atténuer.

L'étude du liquide céphalo-rachidien nous a permis de recueillir ainsi quelques faits intéressants pour le diagnostic des hémorrhagies méningées. Elle nous a montré avec quel soin on doit étudier le liquide sanglant si l'on veut éviter une erreur d'interprétation.

Méningits aiguë. Guérison par le traitement antisyphilitique malgré l'absence d'antécédents st ds stigmates syphilitiquss. Liquide céphalo-rachidien riche en lymphocytes et sans virulence pour le cobaye. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société médicale des Hôpitaux,* 21 février 1902, p. 127.

Les faits de méningite aiguë non suppurée terminés par la guérison ont un intérêt tout spécial tiré souvent de l'incertitude de leur origine.

L'étude du liquide céphalo-rachidien, examiné au point de vue cytologique, bactériologique et expérimental, nous a permis chez un malade de serrer de plus près le problème étiologique.

Chez un jeune homme de vingt-neuf ans, sans cause aucune, ont éclaté brusquement des phénomènes méningés ayant débuté par une céphalée frontale et occipitale violente à exacerbation nocturne et par des vomissements continuels. Pendant quinze jours se sont déroulés tous les autres symptômes classiques de la méningite : constipation, ralentissement du pouls, torpeur, délire, photophobie, inégalité pupillaire, raideur de la nuque, signe de Kernig, signe de Babinski, exagération des réflexes, etc. La température n'a jamais dépassé 38°4. Sous l'influence du traitement ioduré et mercuriel, les accidents ont rapidement rétrocédé et le malade sortait complètement guéri, six semaines après son entrée dans notre service.

L'examen du liquide céphalo-rachidien avait décelé une lymphocytose abondante.

La méningite tuberculeuse était le diagnostic auquel nous nous étions ralliés pendant plusieurs jours ; il a dû être abandonné en raison de la cura-

bilité de la maladie. Ajoutons que l'inoculation aux cobayes, en restant négative, est venue nous prouver que le liquide céphalo-rachidien de notre malade ne contenait pas de germes tuberculeux.

Malgré l'absence de chancre ou de stigmate spécifique dans le présent ou dans le passé de ce malade, on ne pouvait se défendre de penser à l'origine syphilitique de la méningite si rapidement guérie par médication iodurée et mercurielle.

Les suites éloignées de la méningite cérébro-spinale. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1902, p. 1154.

La question des suites éloignées des méningites cérébro-spinales a été posée par M. Chauffard. Chez un homme guéri depuis quatre ans d'une méningite cérébro-spinale constatée par la ponction lombaire, nous avons observé des douleurs de sciatique. Ces douleurs se renouvelaient périodiquement depuis la guérison de la méningite. Nous avons constaté dans le liquide céphalo-rachidien une lymphocytose légère qu'il était intéressant de rapprocher des troubles nerveux persistant chez ce malade.

Perméabilité méningée à l'iodure de potassium, au cours de la méningite tuberculeuse. En collaboration avec MM. Sicard et Monod. *Société de Biologie*, 3 novembre 1900, p. 901.

J'avais montré avec M. Sicard que l'agglutinine n'apparaît pas pendant la vie dans le liquide céphalo-rachidien des typhiques, alors même que le sang possède un pouvoir agglutinant très élevé. M. Sicard a établi, d'autre part, qu'un corps diffusible comme l'iodure de potassium n'apparaît pas à l'état normal dans le liquide céphalo-rachidien, alors même qu'il a été absorbé à dose élevée.

Il était donc naturel de rechercher si au cours des lésions méningées, la recherche du passage de ce sel dans le liquide céphalo-rachidien ne pourrait servir à révéler aisément les troubles de la perméabilité pie-mérienne et ne pourrait être ainsi utilisable en clinique.

La réponse a été positive dans trois cas observés avec M. Monod ; elle a été négative dans quatre cas que j'ai observés ensuite avec M. Sicard (*Traité de pathologie générale*, t. VI, p. 645). Les doses ingérées d'iodure de potassium doivent être assez fortes (de 4 à 5 grammes) et l'organisme doit

être imprégné depuis un certain temps, en moyenne depuis 3 ou 4 jours. Il est évident que la perméabilité peut être sujette à des variations et qu'en dehors même des questions de dose et d'imprégnation elle est soumise à l'intensité et à la nature de la réaction méningée. La recherche de la perméabilité méningée ne peut donc que rarement aider au diagnostic.

Les albumines du liquide céphalo-rachidien des tabétiques et des paralytiques généraux. En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société de Neurologie*, 2 avril 1903; *Revue de Neurologie*, 1903, p. 437.

Nous avons montré qu'au cours de certains processus méningés chroniques tels que le tabes, la paralysie générale, la méningo-myélite ou l'hémiplégie syphilitique, la réaction cellulaire, toujours accusée dans ces cas, s'accompagne également de variations du taux de l'albumine.

Là où passent les leucocytes peut bien diffuser l'albumine. La réaction albumineuse globale peut donner extemporanément quelques renseignements utiles, mais elle ne saurait pourtant suppléer à la méthode du cytodiagnostic.

A propos du chromo-diagnostic. *Société de Biologie*, 30 novembre 1900, p. 1052.

Présence d'un pigment dérivé dans le liquide céphalo-rachidien, au cours des ictères chroniques. En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société de Biologie*, 8 février 1902, p. 159.

Deux jours après l'ictus, j'ai recueilli avec M. Le Sourd chez un homme atteint d'hémorragie cérébrale quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, d'une coloration jaune intense.

Ni l'examen spectroscopique ni l'examen chimique ne permirent de déceler trace d'hémoglobine. Il s'agissait donc d'un pigment dérivé de l'hémoglobine, plus diffusible que l'hémoglobine elle-même, pigment dérivé qui passe inaperçu dans l'urine, dans le sérum sanguin et dans les diverses sérosités parce que sa coloration jaune se confond avec celle de ces humeurs.

Il n'est décelable pour notre rétine que dans le liquide céphalo-rachidien, en raison de la limpidité préalable de ce milieu.

Avec MM. Sicard et Ravaut j'ai constaté qu'au cours de certains ictères foncés et chroniques le liquide céphalo-rachidien est coloré en

jaune par un pigment dérivé de la bile, pigment également très diffusible et qui ne donne ni les réactions des sels biliaires, ni celles des pigments biliaires. Le liquide céphalo-rachidien est donc particulièrement apte à mettre en évidence ces pigments dérivés en circulation dans le sang, au cours de certains états pathologiques.

Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien (application à l'étude des méningites). En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société de Biologie*, 20 octobre 1900.

Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien (considérations générales). En collaboration avec MM. Sicard et Ravaut. *Société de Biologie*, 20 octobre 1900.

Après avoir déterminé le point cryoscopique du liquide céphalo-rachidien normal souvent hypertonique par rapport au sérum sanguin, nous avons étudié la concentration moléculaire au cours de la méningite tuberculeuse. En pareil cas, 8 fois sur 10, le liquide était hypotonique et congelait au-dessus de — 0,56°. Par contre, dans deux cas, le liquide congelait à — 0,62 et — 0,64.

Dans un cas de méningite cérébro-spinale à pneumocoques, le liquide céphalo-rachidien congelait à — 0,55, tandis que le sérum sanguin congelait à — 0,71. Le liquide céphalo-rachidien était donc hypotonique par rapport au sérum sanguin.

Cette hypotonie fréquente du liquide céphalo-rachidien au cours des méningites est un fait intéressant à noter.

En dehors des méningites, le liquide céphalo-rachidien est au contraire, en général, en état d'hypertension. Cette hypertension est variable d'un sujet à l'autre, variable même d'un jour à l'autre chez le même sujet, si bien que le liquide est parfois presque en état d'équilibre osmotique avec le sérum sanguin.

Zona métamérique du membre inférieur. Présence d'éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien. Analgésie par la méthode épidurale de Sicard. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juillet 1901, p. 997.

Notre observation était un exemple de zona métamérique du membre inférieur droit. Sur la face antérieure de la cuisse, les placards zoniques

étaient disséminés depuis l'arcade crurale jusqu'au genou. Sur la face postérieure, des placards s'étendaient de la région trochantérienne à la région fessière, où l'on pouvait voir un groupe de vésicules dépasser la ligne médiane et s'étendre légèrement sur la gauche. A la partie inférieure, les groupes vésiculaires étaient localisés au niveau du creux poplité.

L'éruption de vésicules discrètes décelables au niveau de la région du dos, au niveau de la région sous-maxillaire droite et au niveau de la région du mollet gauche, prouvait que le poison zonique avait diffusé et porté son action au-dessus du métamère médullaire commandant la sensibilité de la cuisse du côté droit.

Le zona de notre malade ne pouvait être commandé par le trajet des nerfs périphériques.

La sensibilité est fournie, on le sait, à la surface de la cuisse, notamment par le nerf crural qui provient du plexus lombaire et par le nerf petit-sciatique qui provient du plexus sacré. Or, le nerf petit-sciatique distribuant la sensibilité jusqu'à la face postérieure de la jambe, on ne voit pas pourquoi l'éruption se serait arrêtée juste au niveau du creux poplité si elle avait été d'origine périphérique. Ajoutons que les groupes de vésicules ne s'étaient pas distribués suivant des lignes longitudinales, comme on l'observe au cours des éruptions qui suivent le trajet des nerfs périphériques. Ils étaient, en effet, disposés, pour la plupart, suivant des lignes transversales.

Le zona ne pouvait reconnaître davantage une origine ganglio-radiculaire. Pour justifier une telle hypothèse, il faudrait admettre que le poison zonique ait frappé les ganglions ou les racines des 1re, 2e, 3e, 4e lombaires, et des 1re, 2e, 3e sacrées, respectant, chose vraiment invraisemblable, le ganglion ou la racine de la 5e lombaire et respectant même en partie la 4e lombaire (la 5e lombaire innerve en partie la région postérieure de la jambe qui était respectée par l'éruption).

L'origine médullaire reste seule plausible. La localisation du poison zonique au niveau du métamère lombaire, centre de la segmentation périphérique de la cuisse droite, nous rend parfaitement compte de la topographie de l'éruption chez notre malade.

Le liquide céphalo-rachidien était resté clair comme de l'eau de roche. L'examen cytologique ne permit de constater qu'une lymphocytose relativement discrète; il était difficile de définir exactement l'origine d'un certain nombre d'éléments uninucléaires. Ces constatations confirment celles de MM. Brissaud et Sicard. Elles fournissent, dans notre cas, un argument

de plus en faveur d'une altération médullaire ayant irrité la pie-mère.

Une altération purement ganglionnaire ne pouvait, chez notre malade, donner la raison de l'irritation pie-mérienne. Les ganglions rachidiens dont ce zona eût été tributaire sont situés dans le canal sacré, à deux centimètres et demi environ de l'enveloppe sous-arachnoïdienne, bien loin du liquide céphalo-rachidien.

Malgré les recherches les plus minutieuses, nous n'avons pu déceler aucun microbe dans le liquide céphalo-rachidien.

Les injections épidurales de cocaïne pratiquées d'après la méthode de Sicard ont amené chez notre malade un soulagement des plus remarquables.

Tumeur du cervelet. Symptômes d'hypertension calmés par les ponctions lombaires souvent répétées. En collaboration avec M. Digne. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 23 octobre 1903, p. 1089.

La ponction lombaire n'est pas seulement une méthode d'exploration, elle est aussi parfois un moyen efficace de traitement.

Nous avons suivi pendant six mois une femme atteinte de tumeur du cervelet. Une première ponction lombaire calma immédiatement la douleur, fit disparaître les vomissements, atténua l'exophtalmie, le nystagmus et l'asthénie musculaire. A plusieurs reprises, ces divers symptômes réapparurent et toujours ils furent immédiatement calmés par la ponction. Plusieurs fois même, cette femme tomba dans un véritable état comateux, dont la réveilla immédiatement la ponction lombaire.

L'examen ophtalmoscopique, pratiqué au moment d'une crise comateuse avant et après la ponction, a montré une diminution nette de la stase papillaire sous l'influence de l'évacuation du liquide céphalo-rachidien. Cette femme a subi dans notre service 17 ponctions lombaires; elle les réclamait impérieusement, chaque fois que les phénomènes de compression se développaient à nouveau. La quantité du liquide évacué variait entre 10 et 30 centimètres cubes. Pendant plusieurs mois, la malade est restée avec de l'amblyopie, souffrant de temps à autre de petites attaques d'épilepsie jacksonienne de courte durée, mais elle n'a plus présenté ni céphalée, ni vomissements, ni crises comateuses nécessitant l'évacuation du liquide céphalo-rachidien.

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Myélites infectieuses expérimentales à streptocoques. En collaboration avec M. F. Bezançon). *Société médicale des Hôpitaux,* 18 janvier 1895, p. 38.

Myélites infectieuses expérimentales par streptocoques. En collaboration avec M. F. Bezançon. *Annales de l'Institut Pasteur,* 1895, tome IX, p. 105.

Nous avons cherché à produire chez le lapin des myélites expérimentales en nous rapprochant autant que possible des conditions de la clinique. Ayant eu en observation 116 lapins inoculés avec des streptocoques provenant des sources les plus diverses et doués des virulences les plus variées, nous avons constaté que sept de ces animaux, soit 6 p. 100, avaient présenté des paralysies variables dans leur allure symptomatique et apparaissant de sept jours à deux mois après l'inoculation. Dans ces sept cas, la paralysie s'est terminée par la mort. Dans deux cas, l'inoculation avait été immédiatement suivie de l'évolution d'un érysipèle intense.

Les symptômes médullaires ont apparu en général brusquement. Dans un cas, nous avons pu saisir une cause provocatrice immédiate. Un lapin mâle, inoculé depuis deux mois, avait toujours été en parfaite santé. On l'approche d'une femelle et il tombe brusquement en paralysie, dès son premier essai d'accouplement.

Dans quatre cas, les troubles moteurs ont revêtu l'allure d'une paraplégie flasque du train postérieur à évolution rapide, incontinence des matières, troubles respiratoires, etc. Dans deux cas, nos animaux ont présenté des contractures généralisées aux quatre membres et même à la tête qui était renversée en opisthotonos ; dans un cas, les contractures étaient localisées à un seul côté du corps, qui était courbé latéralement en arc de cercle. Dans ce dernier cas, l'animal était pris à certains moments de mouvements giratoires, ses yeux étaient convulsés en haut et présentaient des oscillations nystagmiformes verticales ; la mort survint

après treize jours de contractures. Dans tous ces cas, la fièvre a persisté depuis le début de la paralysie jusqu'à la mort et l'amaigrissement musculaire a toujours été très marqué.

La moelle, examinée dans quatre cas, semblait normale à l'œil nu, mais l'examen histologique y décela sur toute sa hauteur des lésions dégénératives diffuses de l'axe gris et des cordons blancs.

Les grandes cellules multipolaires de l'axe gris, surtout celles des cornes antérieures, présentaient indifféremment la dégénérescence *granuleuse*, la dégénérescence *colloïde*, la dégénérescence *vésiculeuse* partielle ou généralisée. Elles prenaient parfois l'apparence de gros blocs vitreux, sans prolongements et sans noyau visible ; elles pouvaient s'atrophier plus ou moins complètement, parfois même disparaître, et leurs loges laissées vides criblaient de trous, pour ainsi dire, certaines régions de l'axe gris. Certaines de ces altérations avaient été déjà décrites par M. Roger qui, par inoculation d'un streptocoque, a déterminé l'atrophie musculaire chez des lapins. On voyait de plus sur nos coupes de gros corps granuleux au voisinage de quelques cellules dégénérées. Les vaisseaux étaient gorgés de sang, rompus sur divers points, et le parenchyme était le siège de véritables infarctus hémorrhagiques.

Dans la substance blanche, les lésions étaient essentiellement diffuses et frappaient les divers cordons. En certains points des cordons latéraux et dans la presque totalité du cordon postérieur les altérations des tubes étaient confluentes et constituaient de véritables lésions en foyers. Tantôt la myéline des tubes démesurément gonflée était devenue granuleuse, difficile à colorer, tantôt elle formait de grosses gouttelettes graisseuses. Le cylindre-axe irrégulièrement hypertrophié apparaissait sur les coupes longitudinales, variqueux, moniliforme, renflé en massue ; souvent enfin myéline et cylindre-axe avaient en partie disparu et la loge du tube très élargie semblait vide. Cette hypertrophie du cylindre-axe, comparable à celle décrite par M. Gombault dans les cas de MM. Thoinot et Masselin, pouvait se développer très rapidement, comme l'a montré M. Joffroy, en déterminant des myélites expérimentales par traumatisme et cautérisation de la moelle des animaux. Les corps granuleux se retrouvaient en plus grand nombre que dans la substance grise, surtout à la périphérie de la moelle.

Les méninges, les racines, les ganglions rachidiens étaient normaux. Les nerfs périphériques et les muscles des membres paralysés ne sont pas altérés.

Les myélites expérimentales occasionnées par le streptocoque reproduisaient donc la plupart des lésions décrites dans la myélite aiguë diffuse, dite spontanée de l'homme. Il suffit de se reporter à la description donnée par M. Hayem, dans son mémoire de 1874, pour juger de l'analogie de la lésion humaine et de la lésion expérimentale.

Nous n'avons pu retrouver le streptocoque dans la moelle ni par la culture, ni par la coloration des coupes, et cependant dans quelques cas nous avons pu l'isoler du sang et des viscères. Tout porte donc à croire que ces lésions de myélite parenchymateuse diffuse dégénérative résultent de l'imprégnation des centres nerveux par les substances toxiques d'origine microbienne.

L'étude des myélites expérimentales à streptocoques peut aider à comprendre la genèse de certaines myélites aiguës dites primitives de l'homme. Une infection à streptocoques peut être assez minime et assez profondément cachée pour passer inaperçue, et prêter à l'éclosion d'une myélite en apparence spontanée.

Examen de deux moelles d'érysipélateux. En collaboration avec M. Bezançon. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 janvier 1895, p. 70.

Nous avons pratiqué l'examen histologique de la moelle chez deux vieilles femmes mortes d'érysipèle de la face sans avoir présenté de symptômes médullaires. Les grandes cellules multipolaires de la substance grise avaient un aspect granuleux et leurs prolongements étaient tronqués; c'est là, il est vrai, un aspect que l'on trouve souvent dans la moelle des vieillards. Par contre une lésion spéciale était celle présentée par les petits vaisseaux, qui étaient congestionnés, remplis de leucocytes et entourés sur certains points d'une diapédèse leucocytique abondante. Dans un cas, nous avons trouvé des corps granuleux dans la substance blanche. Ces altérations légères doivent, en général, se réparer rapidement au moment de la convalescence, mais peut-être dans certains cas peuvent-elles avec le temps aboutir aux dégénérescences et à la sclérose.

Paralysie ascendante aiguë; névrite radiculaire sans altération méningée; absence de lymphocytose dans le liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. L. Le Sourd. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 décembre 1902, p. 1046.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer l'autopsie d'un malade chez qui nous avions pu suivre pendant la vie l'évolution d'une paralysie ascendante

aiguë. Après dix jours de courbature, de fièvre, de céphalalgie, la maladie avait débuté brusquement par une paraplégie complète qui s'était élevée ensuite à la face, pour prendre ensuite les membres supérieurs. Le malade mourut avec des troubles de la déglutition et un pouls incomptable.

Une radiculite localisée surtout aux racines antérieures fut la seule lésion caractéristique relevée par l'examen histologique. Les nerfs périphériques n'étaient pas altérés, les méninges étaient intactes et la moelle, examinée par MM. Philippe et Cestan, ne présentait pas de lésions capables d'expliquer les symptômes observés pendant la vie.

Le neurone moteur périphérique qui est, comme l'a soutenu M. le professeur Raymond, l'organe lésé dans la maladie de Landry, était touché, dans notre cas, au niveau des racines rachidiennes.

L'exploration méningée deux fois renouvelée n'avait pas permis de déceler la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Ce résultat négatif chez un sujet atteint de lésions radiculaires si intenses prouve à l'évidence que des lésions aussi voisines des centres que possible, comme celles des racines rachidiennes, n'occasionnent pas de lymphocytose malgré leur intensité si la pie-mère qui les enveloppe est indemne.

Paralysie bulbaire asthénique descendante, avec autopsie (Syndrome d'Erb. En collaboration avec M. Marinesco. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 avril 1897, p. 518.

Au point de vue clinique, le syndrome était typique.

L'examen histologique des centres nerveux ne nous a permis de déceler aucune lésion par l'usage des procédés ordinaires. Par contre, l'emploi de la méthode de Nissl nous a fait reconnaître des altérations des éléments chromatophiles, limités plus particulièrement aux cellules des noyaux bulbaires supérieur et inférieur et à celles de la moelle cervicale. L'intensité des lésions de ces cellules était proportionnelle aux symptômes observés pendant la vie, dans le domaine des nerfs qu'elles régissent.

Sciatique double dans le diabète sucré. En collaboration avec M. Dieulafoy. *Gazette hebdomadaire*, 11 octobre 1889, p. 660.

Kyste hydatique du cerveau. Contractions hémiplégiques. Lésion du lobule paracentral. *Société anatomique*, 3 juillet 1885, p. 332.

Hémorrhagie méningée sous-pie-mérienne, chez un homme de quarante-huit ans, athéromateux indemne de syphilis. Anévrysmes de la sylvienne gauche. *Bulletin de la Société anatomique,* 23 juillet 1886, p. 505.

Hémorrhagies capillaires, infiltrant touts la substance blanche des centres nerveux, chez une enfant morte de coqueluche compliquée de broncho-pneumonie. *Bulletin de la Société anatomique,* 1885, p. 76.

La fièvre hystérique (clinique faite à l'hôpital Cochin). *Journal des Praticiens,* 19 déc. 1903, p. 817.

Nous avons étudié en détails un cas de fièvre hystérique de longue durée, survenue chez un homme présentant une hémi-anesthésie, des crises convulsives et des phénomènes d'astasie-abasie. J'ai pu, à plusieurs reprises, éteindre ou rallumer, par suggestion, cette fièvre nerveuse.

Ce fait nous a permis de faire l'étude pour ainsi dire expérimentale du syndrome de l'hyperthermie, dégagé de tous les phénomènes d'ordre toxique qui le compliquent au cours des infections.

Le sang examiné à plusieurs reprises nous a toujours montré un nombre de globules rouges restant autour de 5000000 et un nombre de globules blancs oscillant entre 6000 et 8000. Jamais nous n'avons trouvé de polynucléose et la proportion des diverses espèces de leucocytes entre eux a toujours été normale.

Cette constatation prouve, comme on pouvait s'y attendre, que l'élévation de la température n'est pas, au cours des maladies aiguës, la cause des perturbations de la formule leucocytaire. C'est l'infection, ou mieux l'intoxication, qui trouble l'équilibre leucocytaire et qui, suivant sa nature, détermine la polynucléose ou la mononucléose.

Le poids de notre malade, pris à diverses reprises, pendant et après la maladie, est resté toujours sensiblement le même; il n'a pas subi cette diminution qui ne manque pour ainsi dire jamais au cours des infections fébriles.

Notre sujet était atteint de polypnée. L'analyse chimique a montré à M. Javal que si chaque respiration donnait lieu, chez notre malade, à des échanges très diminués, le fait était corrigé par la grande augmentation du nombre de respirations. Le total des échanges respiratoires se trouvait ainsi à peu près établi au taux habituel.

Dans la fièvre hystérique, le syndrome hyperthermie, dépendant d'une action purement dynamique sur le système nerveux, apparaît ainsi dégagé de tous les troubles accessoires qui le compliquent aux cours des infections.

Ulcérations buccales et cutanées. Œdèmes, érythème noueux, orchite d'origine hystérique. *Société médicale des Hôpitaux,* 29 mai 1896, p. 489.

Trouhles trophiques liés à l'hystérie et simulant ceux d'une névrite radiculaire du plexus hrachial. En collaboration avec M. Chantemesse. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux,* 1890, p. 268.

Astasie-ahasie chez un vieillard de soixante-huit ans. *Société médicale des Hôpitaux,* 29 novembre 1901, p. 1224.

A propos des hémorrhagies chez les hystériques. *Société médicale des Hôpitaux,* 20 juin 1902, p. 610.

Petit mal comitial. Grandes et petites attaques d'automatisme ambulatoire. En collaboration avec M. Chantemesse. *Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux,* 1890, p. 585.

Traitement des douleurs viscérales et intercostales par la méthode d'analgésie épidurale de Sicard. *Société médicale des Hôpitaux,* 10 mai 1901, p. 468.

A propos de l'analgésie épidurale contre la sciatique par la méthode de Sicard. *Société médicale des Hôpitaux,* 28 juin 1901, p. 772.

En introduisant la cocaïne dans l'espace épidural à travers le ligament sacro-coccigien postérieur par la méthode de Sicard, j'ai vu, dans nombre de cas de sciatique, la douleur disparaître instantanément, comme l'avait annoncé cet auteur.

J'ai constaté que l'analgésie épidurale se produit parfois en deux temps.

Immédiatement après l'injection, la douleur est en général calmée totalement pour un temps variant entre quelques heures et le plus souvent quelques jours. La douleur reparaît alors, mais beaucoup moins aiguë. Durant ce deuxième temps, la cocaïne continue à fournir une action sédative. De nouvelles injections répétées chez le même malade amènent des résultats dont le cycle est identique.

Chez un malade atteint de névralgie intercostale, j'ai obtenu, par la méthode de Sicard, la sédation immédiate de la douleur. L'analgésie a été, il est vrai, de courte durée et la douleur a reparu après trois heures, mais moins vive qu'avant le traitement. J'ai vu également les douleurs s'apaiser pendant quelques jours à la suite d'une injection épidurale, chez une femme atteinte de crises gastriques très violentes, au cours d'un ulcère de l'estomac.

ÉTUDES DIVERSES

ÉTUDE SUR LA MÉDICATION CACODYLIQUE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES DIVERSES

ÉTUDES SUR LES DÉFORMATIONS, LA NUTRITION, ETC.

ÉTUDES DIVERSES

Action de la médication cacodylique. En collaboration avec M. PROSPER MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux,* 2 mars 1900, p. 233.

Après que M. le professeur A. Gautier eut mis entre les mains des médecins le cacodylate de soude, nous avons employé chez différents malades ce sel soluble, non irritable, d'une innocuité presque complète, qui permet d'administrer l'arsenic pendant longtemps sans danger et sans crainte d'intolérance.

Nous n'avons fait usage du cacodylate qu'en injections sous-cutanées, à la dose quotidienne de 5 à 10 centigrammes, et exceptionnellement à la dose de 2 centigrammes par jour. La solution employée était telle que 5 centigrammes étaient dissous dans 1 gramme de liquide.

Chez des tuberculeux au début, ne présentant que des lésions encore localisées, le cacodylate de soude a relevé rapidement l'appétit et les forces, et s'est montré un excellent adjuvant des divers traitements médicamenteux ou hygiéniques tentés contre la tuberculose.

Les recherches que nous avons faites sur le sang des malades atteints d'affections les plus diverses, nous ont montré qu'aux doses indiquées, le cacodylate de soude ne déterminait pas, en général, une augmentation du nombre des globules blancs. Dans quelques cas seulement, nous avons noté une légère multiplication du nombre des leucocytes avec polynucléose.

Il n'en est pas de même des globules rouges, dont le chiffre augmente dans des proportions considérables sous l'influence du cacodylate. Ce fait mérite toute notre attention, car là est peut-être le secret de l'action stimulante et énergique du médicament.

En voici quelques exemples :

Chez une chlorotique dont le sang contenait 1.178.000 globules rouges par millimètre cube, les injections quotidiennes de 5, puis de 10 centigrammes de cacodylate de soude firent doubler le chiffre des hématies

qui resta oscillant autour de 2.000.000; une seule fois, trois quarts d'heure après la première injection, il atteignit 2.821.000.

Chez un malade atteint de leucémie myélogène, le chiffre de globules rouges était de 1.302.000; après une injection de 5 centigrammes de cacodylate de soude, il se mit à osciller rapidement entre 2.000.000 et 2.500.000, et n'atteignit qu'une seule fois le chiffre de 3.162.000.

Le sang d'une femme atteinte d'adénie contenait 2.139.000 globules rouges par millimètre cube. Le cacodylate, injecté à la dose quotidienne de 10 centigrammes, fit rapidement monter le nombre des hématies dont le chiffre oscilla entre 3.000.000 et 4.000.000 et s'éleva même certain jour à 4.512.000.

Chez deux paludéens, chez deux tuberculeux, chez deux artério-scléreux, chez un malade atteint de myélite syphilitique, le nombre des globules rouges était compris primitivement entre 3.000.000 et 4.000.000. Les injections quotidiennes de 5 à 10 centigrammes de cacodylate de soude amenèrent une augmentation de 500.000 à 1.200.000 hématies par millimètre cube.

Enfin, chez un malade atteint d'adénopathie et chez un asystolique cyanotique, le nombre de globules rouges atteignait et dépassait même parfois 5.000.000, le chiffre resta le même malgré l'injection quotidienne de 5 centigrammes de cacodylate de soude.

Ces différents chiffres montrent que le cacodylate de soude ne détermine pas l'hyperglobulie, au sens exact du mot. Son action tend à relever le chiffre des hématies diminué dans les états anémiques; cette action paraît souvent d'autant plus puissante que le nombre des globules rouges était primitivement abaissé; elle est nulle lorsque le médicament est injecté à des sujets dont la richesse globulaire était normale.

Chez la plupart des sujets anémiés, le cacodylate de soude élève le nombre des globules rouges à un certain taux qui n'est pas celui de la normale et qui ne peut pas être dépassé, malgré l'emploi prolongé du médicament.

L'augmentation du nombre des hématies persiste un certain temps encore après que l'on a cessé l'usage de la médication cacodylique. Chez certains sujets, au bout de quelques jours le chiffre des globules rouges revenait progressivement au taux primitif.

Les numérations systématiques que nous avons faites chez certains malades nous ont montré que l'augmentation du nombre des globules rouges se fait souvent avec une rapidité vraiment surprenante.

La rate étant considérée, en général, comme un organe destructeur des globules rouges, il était intéressant de rechercher si l'injection de cacodylate de soude chez des animaux splénectomisés n'amènerait pas une augmentation plus grande encore du nombre des hématies. Les résultats n'ont pas été ceux que l'on aurait pu prévoir. Chez des lapins dératés depuis quelques jours et dont le sang, du fait de l'opération, présentait une hyperglobulie avec chiffre des globules rouges oscillant autour de 6.000.000, les injections de cacodylate ont abaissé le chiffre des hématies pour le ramener à la normale.

On sait que M. Besredka est parvenu à immuniser des lapins contre une dose mortelle d'acide arsénieux, et il a montré que le sérum des animaux ainsi immunisés possédait des propriétés à la fois préventives et antitoxiques, mais seulement contre une dose d'acide arsénieux tuant en quarante-huit heures.

Nous avons recherché si on n'obtiendrait pas des sérums plus puissants en inoculant à des animaux des doses massives de cacodylate de soude correspondant à des quantités relativement considérables d'acide arsénieux, mais nos expériences ne nous ont donné que des résultats négatifs.

Recherches sur l'action antitoxique des centres nerveux pour la strychnine et la morphine. En collaboration avec M. Nobécourt. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898, p. 182.

Nous avons cherché si le système nerveux central de certains animaux possédait des propriétés antitoxiques vis-à-vis de la strychnine et de la morphine, propriétés dont Wassermann venait de démontrer récemment l'existence pour la toxine tétanique. Les expériences que nous avons tentées sur divers animaux prouvent l'existence du même pouvoir antitoxique pour la strychnine, mais à un degré beaucoup moindre que pour la toxine tétanique.

Cette action sur la strychnine n'est pas, d'autre part, spéciale aux centres nerveux, qui semblent pourtant l'exercer *in vitro* un peu plus puissamment que le foie.

Le cerveau et le cervelet d'une part, la moelle et le bulbe de l'autre, étaient triturés séparément et immédiatement après la mort, dans une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1.000. On ajoutait ensuite à ce bulbe

la solution de l'alcaloïde, en proportion telle qu'environ 25 centigrammes de substance cérébrale ou médullaire étaient mélangés à la dose sûrement mortelle en inoculation sous-cutanée pour une souris blanche de 15 à 20 grammes, soit 0 millig. 02 de chlorhydrate de strychnine, soit un centigramme de chlorydrate de morphine. Le mélange était conservé pendant une ou deux heures avant toute inoculation.

Les centres nerveux de 6 lapins sur 8, aux doses indiquées, protégeaient la souris contre une dose toxique de strychnine. Dans trois cas, une double dose du mélange du cerveau et de l'alcaloïde ne tuait pas la souris qui supportait ainsi deux fois la dose mortelle de strychnine mélangée à 50 centigrammes environ de tissu pulpé. Les propriétés antitoxiques des centres nerveux et du foie ne marchent pas de pair chez le même animal; dans les deux cas où les centres nerveux étaient sans action, le foie par contre s'est montré protecteur, et inversement.

Dans 4 cas sur 5, le rein a neutralisé une fois seulement la dose mortelle, la rate deux fois sur quatre et le pancréas une fois sur trois.

Dans un seul cas, nous avons étudié le pouvoir antitoxique des glandes salivaires, de la moelle des os, du corps thyroïde, des capsules surrénales, des testicules. Seules les glandes salivaires ont été capables de neutraliser une fois la dose mortelle du poison. Le sérum ou le sang total se sont toujours montrés sans action.

Des résultats à peu près semblables ont été obtenus avec les organes de trois cobayes.

Nous avons étudié d'autre part, l'action antitoxique sur le chlorhydrate de morphine du système nerveux central de 2 lapins, de 3 cobayes et de 3 pigeons. Le cerveau ou la moelle du lapin ont protégé la souris une fois sur deux contre la dose une fois mortelle; les mêmes organes des cobayes se sont montrés efficaces, dans les mêmes conditions, une fois sur trois, et ceux des trois pigeons n'ont jamais présenté aucune action protectrice. Le foie s'est montré antitoxique deux fois sur trois chez le pigeon et une fois sur deux chez le lapin ou le cobaye. Chez le lapin, son action était plus puissante que celle des centres nerveux.

Le cobaye qui, à égalité de poids, est huit ou dix fois plus résistant à la strychnine que le lapin, a des organes qui, *in vitro*, neutralisent pourtant moins cet alcaloïde que ne le font les organes du lapin.

Le lapin, le cobaye et surtout le pigeon, qui résistent à des doses relativement énormes de chlorhydrate de morphine, ont des

organes doués d'un faible pouvoir antitoxique sur cet alcaloïde *in vitro.*

Il faut, nous l'avons vu, pour tirer une conclusion, expérimenter sur les organes d'un grand nombre d'animaux. Le pouvoir antitoxique des centres nerveux est variable, en effet, d'un individu à l'autre de la même espèce. Il y a là une sorte d'idiosyncrasie à rapprocher peut-être de la susceptibilité, si variable, que présente chacun de nous à l'intoxication par un alcaloïde. Le fait mécanique de diluer la solution de poison dans une pulpe d'organe, retarde parfois de quelques minutes l'apparition des symptômes, mais n'apporte pas d'entraves à l'intoxication, comme le prouvent les variations observées suivant la provenance des organes triturés.

Toxicité de quelques humeurs de l'organisme inoculées dans la substance cérébrale. En collaboration avec MM. Sicard et Lesné. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 23 juillet 1898, p. 786.

Au cours de leurs recherches sur la sérothérapie antitétanique, MM. Roux et Borel ont montré combien il était facile et peu dangereux d'injecter un liquide en pleine substance cérébrale du cobaye ou du lapin; ils ont de plus montré que le lapin était beaucoup plus sensible au chlorhydrate de morphine quand ce poison était porté directement dans la substance cérébrale que s'il était inoculé sous la peau. Nous avons appliqué ce procédé à la recherche de la toxicité de quelques humeurs de l'organisme,

Le sérum humain est toujours convulsivant pour le cobaye après inoculation intra-cérébrale. Le sérum normal est souvent convulsivant à la dose de 1/8 ou 1/10 de centimètre cube; les convulsions sont toujours très intenses après inoculation de 1/4 de centimètre cube; cette dose peut même être mortelle.

Les crises convulsives surviennent quelques secondes après l'inoculation. Le moment de leur apparition varie suivant le sérum inoculé et, pour un même sérum, leur intensité varie suivant la dose inoculée. Le sérum d'un individu recueilli à quelques jours de distance est d'une toxicité presque toujours identique. Quel que soit le sérum employé, les crises convulsives présentent entre elles de grandes analogies; l'animal meurt dans le coma, en quelques heures.

Le sérum d'individus atteints d'affections aiguës ou chroniques les plus diverses donne des résultats sensiblement semblables à ceux fournis

24

par le sérum d'individus bien portants. Cependant, cinq fois sur six, le sérum de malades atteints de grandes crises épileptiques tuait le cobaye au 1/10 de centimètre cube et même dans 2 cas au 1/20 de centimètre cube. Chez un épileptique en état de mal et dont la température atteignait 42 degrés, le sérum recueilli pendant une crise convulsive, le jour même de la mort, tuait le cobaye à 1/40 de centimètre cube.

Le sérum de diabétiques inoculé même à faibles doses (1/10 ou 1/20 de cent. cube) produit de la somnolence et du coma; les animaux qui ont survécu à l'inoculation n'étaient pas glycosuriques.

Le sérum de brightiques ne présente pas en général une toxicité augmentée. Cependant les sérums de deux artério-scléreux atteints de néphrite interstitielle ont présenté la toxicité la plus intense que nous ayons notée; ils tuaient le cobaye à 1/40 de centimètre cube. Il est vrai d'ajouter que le sérum d'un malade atteint de néphrite interstitielle et en état d'urémie, recueilli la veille de la mort, n'était pas plus toxique qu'un sérum normal.

Les sérums normaux et pathologiques inoculés chez le lapin sont restés sans action.

Le poison convulsivant du sérum humain pour le cerveau du cobaye possède quelques propriétés spéciales aux ferments; il s'atténue après quelques jours au contact de l'air et il est détruit après une exposition d'une demi-heure à 50 degrés.

Le sérum du bœuf inoculé dans le cerveau du cobaye le tue à 1/8 de cent. cube et provoque des convulsions à 1/80 de centimètre cube; il tue le lapin en 12 heures après injection intracérébrale de 1/2 centimètre cube.

Les sérums de chien et de lapin sont convulsivants pour le cobaye; les sérums de cobaye, de chèvre, d'âne et les sérums thérapeutiques sont sans action.

Le sérum d'anguille tue le cobaye après inoculation intra-cérébrale de 1/2000 de centimètre cube.

Le plasma sanguin du chien, recueilli après injection intra-veineuse de peptone de Witte, tue à la même dose que le sérum du sang, mais provoque le coma et non les convulsions. Le sérum additionné *in vitro* de peptone de Witte perd aussi ses propriétés convulsives.

Le liquide céphalo-rachidien et les liquides de pleurésie, d'ascite et d'hydarthrose sont moins toxiques que le sérum.

L'urine normale ne tue qu'exceptionnellement le cobaye à dose moindre de 1/4 de centimètre cube, et cette quantité n'est pas toujours suffisante. Les urines de scarlatineux, de cancéreux, de cirrhotiques et de

typhiques tuaient le cobaye après inoculation intra-cérébrale de 1/6 à 1/10 de centimètre cube. Les urines d'ictériques et de brightiques se sont montrées peu toxiques.

Contrairement au sérum, les urines sont toxiques par inoculatiou intra-cérébrale chez le lapin. Certaines urines manifestent déjà leur toxicité après inoculation de 1/4 de centimètre cube, et tuent après inoculation de de 1/2 ou de 3/4 de centimètre cube, faite en deux ou trois fois à un quart d'heure d'intervalle. Les lapins ainsi intoxiqués présentent trois des symptômes signalés par M. Bouchard, après inoculation intra-veineuse de l'urine : le myosis, la dyspnée et les convulsions.

L'urine d'un même individu bien portant, recueillie à divers moments, peut présenter une toxicité variable.

Parmi les éléments de l'urine, seul le sulfate de potasse est extrêmement toxique; le phosphate de potasse inoculé chez le cobaye et chez le lapin s'est montré sans action dans nos expériences.

En résumé, ces expériences nous montrent que, dans le sérum humain normal, existe un poison convulsivant dont l'existence peut être révélée par l'inoculation dans le cerveau du cobaye, et non par l'inoculation dans le cerveau du lapin. Les cellules nerveuses d'animaux d'espèces voisines, telles que le cobaye et le lapin, peuvent donc réagir tout à fait différemment sous l'influence d'un même poison de l'organisme.

L'intoxication produite par l'urine est différente de celle produite par le sérum. L'urine, en effet, n'est pas seulement convulsivante, nous l'avons vu, pour le cerveau du cobaye, elle l'est aussi pour le cerveau du lapin. Tandis que les propriétés toxiques du sérum s'atténuent après exposition à 50 degrés, l'urine perd ses propriétés toxiques après une heure de séjour à 100 degrés.

Chez un artério-scléreux, atteint de néphrite interstitielle avec polyurie, le sérum était très convulsivant pour le cerveau du cobaye; l'urine était, au contraire, très peu toxique. Dans ce cas, nous n'avons pourtant pas constaté, dans le sérum, la rétention de poisons urinaires décelables par la méthode des injections intracérébrales. Ce sérum était sans action sur le cerveau du lapin, et, par l'exposition à la température de 50 degrés, il perdait ses propriétés convulsivantes pour le cerveau du cobaye. Dans l'urémie, le sérum ne semble donc pas contenir des poisons urinaires décelables par l'injection intracérébrale chez le cobaye ou le lapin.

Tous les expérimentateurs sont d'accord sur ce fait, que l'inoculation intraveineuse de sérum humain, chez le lapin, est plus toxique que l'injec-

tion intraveineuse d'urine. Nos expériences montrent, au contraire, que 1 demi-centimètre cube de sérum humain, inoculé dans le cerveau du lapin, reste sans action, tandis que l'inoculation de 1 demi-centimètre cube d'urine, dans le cerveau de cet animal, produit presque toujours les accidents que nous venons de décrire.

Des inoculations intra-spléniques, intra-hépatiques et intra-osseuses. En collaboration avec M. Lesné. *Comptes rendus de la Société de Biologie,* 10 juin 1899, p. 484.

Après laparotomie aseptique, on injecte facilement en plein parenchyme hépatique ou splénique 1/4 ou 1/2 centimètre cube de sérum physiologique ou de bouillon; si la paroi abdominale est ensuite suturée aseptiquement, l'animal (lapin ou cobaye) n'éprouve aucun dommage de l'opération qu'il vient de subir.

Après perforation de la diaphyse du tibia du lapin, à l'aide d'un foret à petites mèches, on arrive à faire pénétrer dans la cavité médullaire jusqu'à 5 centimètres cubes de liquide sans dommage pour l'animal; sous l'influence de cette injection, les éléments de la moelle osseuse passent dans le sang.

Le lapin et le cobaye présentent une sensibilité égale à l'inoculation intra-parenchymateuse ou sous-cutanée des bacilles charbonneux, des bacilles typhiques et de la toxine diphtérique.

Le lapin est plus sensible à l'inoculation intra-osseuse des bacilles typhiques ou de staphylocoques qu'à l'inoculation sous-cutanée ou intraveineuse.

Le sérum antidiphtérique injecté dans le foie ou dans la rate du lapin et du cobaye, n'a pas d'action antitoxique plus marquée qu'après inoculation sous-cutanée.

L'agglutination n'apparaît pas plus tôt après injection directe de microbes dans la rate, le foie ou la moelle osseuse qu'après inoculation sous-cutanée.

Luxation spontanée du radius au cours d'une arthrite blennorrhagique. *Société médicale des Hôpitaux,* 26 juillet 1895, p. 607.

Des nodosités rhumatismales sous-cutanées à longue durée. *Gazette hebdomadaire,* 14 décembre 1883, p. 825.

A côté des nodosités sous-cutanées éphémères de nature rhumatismale bien connues depuis les travaux de Féréol et de Meynet, on peut observer des nodosités durant plus de trois mois et méritant, comme nous l'avons proposé, le nom de *nodosités rhumatismales à longue durée.*

Cette persistance de certaines nodosités doit être connue, afin que si, chez certains rhumatisants, on voit leur évolution se faire aussi lentement, on ne soit pas tenté d'incriminer la syphilis ou la goutte et de méconnaître ainsi leur nature rhumatismale.

La goutte saturnine. (Clinique faite à l'hôpital Cochin.) — *Journal des Praticiens,* 19 avril 1902, p. 241.

Il s'agissait d'un peintre en bâtiment présentant des tophus multiples aux doigts et aux oreilles. Cet homme, qui avait commencé son métier de peintre à onze ans, était profondément intoxiqué par le plomb ; son père avait été également saturnin. Il y avait là un fait d'hérédité de prédisposition intéressant à signaler à nouveau. On a déjà dit, en effet, que les parents des goutteux saturnins avaient, pour la plupart, payé leur tribut au saturnisme.

Le dernier accès de goutte survenu chez ce malade avait fait suite à un traumatisme, qui avait occasionné la fracture de deux côtes. Chez cet homme intoxiqué par l'acide urique, le traumatisme s'était montré agent provocateur d'accès, comme il l'est parfois au cours du paludisme.

Absence congénitale du muscle petit pectoral et du chef sterno-costal du grand pectoral. En collaboration avec M. Lemierre. *Société médicale des Hôpitaux,* 24 octobre 1902, p. 880.

Kyste pileux intra-cranien. Hydrocéphalie. Vestiges d'un pédicule rattachant le kyste au cuir chevelu. *Bulletin de la Société anatomique*, 13 novembre 1885, p. 507.

Ce cas unique résume en lui toute la pathogénie des kystes dermoïdes de l'encéphale.

Les vestiges du pédicule reliant le kyste du cervelet au cuir chevelu persistaient à travers les deux protubérances, séparés par une lamelle osseuse et présentaient d'une façon indiscutable et pour ainsi dire schématique le point d'origine de la tumeur.

Atrophie congénitale complète des testicules. Absence d'infantilisme et de féminisme. En collaboration avec M. Lutier. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 mars 1902, p. 223.

Chez un homme de 35 ans, dont les testicules ne s'étaient jamais développés et dont l'atrophie était telle que leur volume n'avait jamais dépassé celui d'un demi-haricot, le développement physique était cependant normal et on ne trouvait aucun des stigmates d'infantilisme ou de féminisme si fréquents chez les sujets frappés de dysorchidie depuis le jeune âge.

La persistance d'une parcelle de glande testiculaire active est sans doute susceptible de produire en suffisance, chez certains sujets, la sécrétion interne qu'elle doit verser dans la circulation.

Gigantisme eunuchoïde. — Féminisme. — Épiphyses soudées. — Absence de symptômes acromégaliques. En collaboration avec M. Digne. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 mars 1904.

Le sujet dont nous avons fait l'étude détaillée était âgé de quarante-deux ans et avait la stature d'un géant. Sa taille s'était élevée seulement à l'âge de dix-sept ans, à la suite d'une fièvre typhoïde. Les organes génitaux étaient atrophiés, l'aspect extérieur était celui du féminisme; ni la fosse pituitaire, ni les sinus frontaux examinés par la radiographie n'étaient augmentés de volume; les cartilages de conjugaison étaient soudés et

cependant, on ne notait chez lui aucune des déformations acromégaliques de la maladie de Marie; il n'avait pas versé dans l'acromégalo-gigantisme de Brissaud.

Avec sa face glabre, sa voix grêle, sa peau fine, son nez effilé, ses hanches et ses seins développés, ses jambes allongées, cet homme avait tout l'aspect d'un castrat mutilé dans le jeune âge. De fait, c'était un castrat naturel à rapprocher de ceux observés par divers autres auteurs.

Chez lui, l'atrophie testiculaire avait précédé le gigantisme; sa taille n'avait commencé à s'accroître anormalement qu'à l'âge de dix-sept ans. Or ses organes génitaux minuscules n'étaient pas ceux d'un adolescent de cet âge. L'infantilisme génital avait dont précédé le gigantisme.

On peut se demander si l'irritation du tissu osseux par le bacille typhique ou ses toxines n'avait pas été chez notre géant le coup de fouet nécessaire pour déterminer le travail excessif d'ostéogenèse auquel cet homme était prédisposé par l'atrophie de ses organes sexuels. Il y avait là peut-être une étiologie à deux degrés. C'est là au moins une hypothèse qu'il est permis d'émettre.

Ce type de gigantisme eunuchoïde peut être opposé au type de gigantisme avec acromégalie décrit par MM. Brissaud et Meige, qui admettent toute une série de transitions. La croissance, chez notre sujet, s'est rapidement arrêtée au bout de six mois et, une fois les épiphyses soudées, l'hyperostéogenèse périostique n'a pas fait suite à l'hyperostéogenèse enchondrale.

Dans cette forme de gigantisme eunuchoïde que l'on peut observer chez les castrats naturels, ainsi que chez les castrats mutilés, la taille n'atteint pas en général les dimensions élevées que l'on observe parfois dans le gigantisme infantile. L'aspect est celui du féminisme et non celui de l'infantilisme. Après que le squelette est complètement soudé, le géant reste ce qu'il était et ses os ne s'accroissent plus ni dans le sens de la largeur, ni dans le sens de la longueur. Il ne verse pas dans l'acromégalie.

Des échanges nutritifs chez un myxœdémateux soumis au traitement thyroïdien. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 3 mai 1902, p. 495.

L'action dénutritive de la glande thyroïde a été utilisée en clinique, notamment dans le traitement de l'obésité; mais les accidents occasionnés par la médication thyroïdienne ont conduit beaucoup de médecins à abandonner cette méthode. Pour apprécier la valeur thérapeutique du

traitement thyroïdien, il nous a paru intéressant, chez un jeune myxœdémateux de vingt-sept ans, de rechercher avec précision aux dépens de quel tissu organique se produisait l'amaigrissement, et d'en mesurer la marche exacte par un bilan nutritif, complet et précis.

Pour cela, nous avons mis notre malade au régime lacté absolu pendant toute la durée de l'expérience. Nous avons constaté qu'après l'ingestion de la glande thyroïde, son amaigrissement coïncidait avec une déperdition d'azote correspondant pour neuf jours à 51 grammes d'azote, soit 378 grammes d'albuminoïdes ou 1780 grammes de chair musculaire. La perte de poids, pendant l'azoturie, ayant été de 1700 grammes, il y a concordance à peu près complète, et nous pouvons conclure que notre malade a maigri uniquement aux dépens de ses albuminoïdes, et pas du tout aux dépens de ses graisses.

Le bilan de l'azote montre jusqu'où le traitement peut être utilement poussé, puisque l'apparition de l'azoturie coïncidant avec le début des symptômes d'intoxication et d'hyperthyroïdisation, tels que palpitations et tachycardie, prouve que les doses inoffensives ont été dépassées.

Enfin, l'azoturie n'a commencé que le quatrième jour et a continué plusieurs jours après la fin du traitement, ce qui montre que la substance active de la glande thyroïde ne s'élimine que lentement et s'accumule dans l'organisme comme celle de la digitale.

ARTICLES DIVERS

Divers articles de critique et d'analyse dans la *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie.*

Des réformes dans l'enseignement de la clinique en France ; de la propédentique en Allemagne, *Journal des Connaissances médicales,* 19 février 1891, p. 69.

Dans ce travail, j'ai fait sur l'enseignement clinique en Allemagne une étude puisée dans mes notes de voyage de médaille d'or.

Article « Plèvre » (Pathologie), du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales* de Dechambre.

. ARTICLES

DU

TRAITÉ DE MÉDECINE

DE CHARCOT, BOUCHARD ET BRISSAUD.

Grippe, tome II, 2e édition, p. 215.

Denge, tome II, 2e édition, p. 247.

Paludisme, tome II, 2e édition, p. 257.

Choléra asiatique, tome II, 2e édition, p. 310.

Fièvre jaune, tome II, 2e édition, p. 363.

Peste, tome II, 2e édition, p. 379.

ARTICLES

DU

TRAITÉ DE MÉDECINE ET DE THÉRAPEUTIQUE

DE MM. BROUARDEL ET GILBERT.

Streptococcie et érysipèle de la face, tome I, p. 515.

Rhumatisme articulaire aigu, tome II, p. 721.

Pseudo-rhumatisme infectieux, tome II, p. 785.

Maladies des veines. En collaboration avec M. F. BEZANÇON, tome VI, p. 694.

ARTICLES

DU

TRAITÉ DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

DE M. BOUCHARD.

La diazoréaction d'Ehrlich. En collaboration avec M. BEZANÇON, tome VI, p. 570.

Cytodiagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. P. RAVAUT, tome VI, p. 593.

Ponction lombaire. En collaboration avec M. J.-A. SICARD, tome VI, p.622.

Applications cliniques de la cryoscopie. En collaboration avec M. E. LESNÉ, tome VI, p. 661.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

IMPRIMERIE E. CAPIOMONT ET Cie



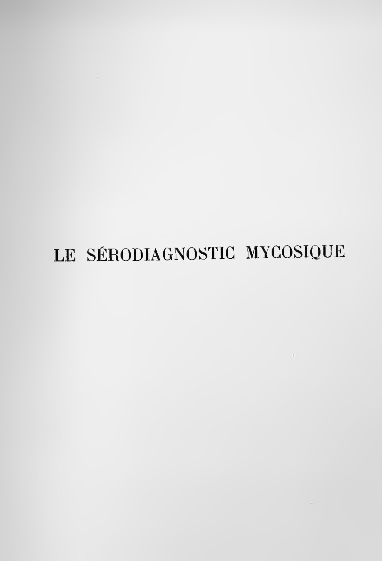
PARIS

57, RUE DE SEINE, 57

ADDENDUM

Juillet 1904-Janvier 1910.





LE SÉRODIAGNOSTIC MYCOSIQUE

SÉRODIAGNOSTIC DE LA SPOROTRICHOSE
LES COAGGLUTINATIONS ET COFIXATIONS MYCOSIQUES
(LEUR APPLICATION AU SÉRODIAGNOSTIC DE L'ACTINOMYCOSE)

Sérodiagnostic de la sporotrichose par la sporoagglutination. La coagglutination mycosique et son application au diagnostic de l'actinomycose. La réaction de fixation. En collaboration avec M. ABRAMI. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1908, t. I, p. 947.

Sporotrichose gommeuse disséminée à noyaux très confluents. En collaboration avec M. André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1908, t. I, p. 944.

A propos des agglutinations et coagglutinations mycosiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1908, t. I, p. 1022.

A propos des agglutinations paradoxales. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1908, t. II, p. 6.

Sporotrichose chez deux membres d'une même famille. Diagnostic immédiat chez l'un d'eux et rétrospectif chez l'autre par la sporoagglutination et la réaction de fixation. En collaboration avec M. JOLTRAIN. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 novembre 1908, t. II, p. 647.

A propos de la coagglutination et de la cofixation mycosiques comparées chez l'homme et chez le bœuf atteints d'actinomycose. *Société médicale des Hôpitaux*, 31 juillet 1908, t. II, p. 236.

Sérodiagnostic mycosique. Les coagglutinations et cofixations mycosiques. Applications au diagnostic de l'actinomycose. En collaboration avec MM. ABRAMI, JOLTRAIN, Etienne BRISSAUD et André WEILL. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1910, n° 1, p. 1.

I

L'observation de plusieurs malades atteints de diverses mycoses en évolution nous a permis d'établir avec M. Abrami, qu'au cours de ces affections, le sérum sanguin acquiert des propriétés analogues à celles que déterminent les infections bactériennes. Nous avons montré que ces propriétés pouvaient servir de base à un sérodiagnostic des maladies à champignons.

On sait que le phénomène de l'agglutination n'est pas spécial aux affections microbiennes, et qu'on le retrouve chez les animaux vaccinés contre certains champignons. M. Roger a montré, il y a longtemps déjà, que le sérum des lapins vaccinés contre l'oidium albicans acquiert la propriété d'agglutiner de façon spéciale ce parasite. Ces recherches sont restées limitées au sérum des animaux vaccinés, et jusqu'à ces derniers temps, on n'avait pas, à notre connaissance, fourni de procédés techniques permettant de reconnaître avec certitude les propriétés spéciales au sérum de l'homme atteint de mycose, ni cherché à édifier sur leur étude une méthode de diagnostic.

C'est à cette recherche que nous nous sommes attachés, et spécialement en ce qui concerne deux des mycoses humaines les plus répandues : la *sporotrichose* et l'*actinomycose*.

II

Sporotrichose. — Le sérum des sujets atteints de sporotrichose possède deux propriétés qu'il est très facile de mettre en évidence, et dont la recherche permet un sérodiagnostic immédiat de cette maladie : la propriété agglutinante et le pouvoir anticomplémentaire à l'égard du Sporotrichum Beurmanni. Ces deux propriétés existent presque toujours simultanément dans le même sérum; elles se complètent, par conséquent, et se contrôlent l'une l'autre.

Sporoagglutination. — La recherche de la réaction agglutinante nécessite une technique un peu particulière, en raison de ce fait que, seules, les spores du Sporotrichum représentent l'élément agglutinable du parasite. De là le nom de « sporoagglutination » que nous avons proposé à la réaction.

Lorsqu'on met en contact le sérum d'un sporotrichosique et une émulsion obtenue à l'aide d'une culture totale de Sporotrichum, renfermant à la fois du mycelium et des spores, on s'aperçoit que le sérum n'exerce aucune action sur les fragments et les réseaux mycéliens. Par contre, entre les mailles de ces réseaux, on voit les

spores, d'abord libres, chercher à se réunir, puis se grouper, et finalement constituer des amas de plus en plus volumineux. Aussi, pour observer cette sporo-agglutination en toute sécurité, est-il nécessaire d'isoler les spores du parasite. Voici, à cet effet, la technique que nous avons indiquée.

Après avoir prélevé, à l'aide de la spatule de platine, les cultures qui doivent servir au sérodiagnostic, on les broie au mortier, puis on les additionne de quelques centimètres cubes d'eau chlorurée à 8 ou à 9 p. 1000. L'émulsion très trouble, ainsi obtenue, renferme de nombreuses spores, mélangées à des réseaux mycéliens. Il suffit alors de passer cette émulsion au travers d'un filtre en papier Chardin mou, préalablement mouillé : le liquide qui traverse le filtre présente un aspect complètement homogène; il ne renferme plus que des spores isolées; le mycélium a été retenu entièrement par le papier.

A l'aide d'émulsions ainsi préparées, il devient facile d'étudier l'action agglutinante des sérums sporotrichosiques, suivant le procédé des dilutions successives que nous avons proposé avec M. Sicard pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Une goutte du sérum à éprouver est mélangée, dans une série de verres de montre, à 9, 19, 29, 49, etc., gouttes de l'émulsion de spores, et ces dilutions sont examinées au microscope pendant les deux heures qui suivent le début de l'expérience. Alors que l'émulsion-témoin, dépourvue de sérum, se conserve homogène pendant toute la durée de l'épreuve, on voit, dans les préparations additionnées de sérum, les spores s'immobiliser après quelques minutes; bientôt elles se rapprochent les unes des autres, et très rapidement l'agglutination se produit. Le champ de la préparation est alors typique : il est parsemé d'amas volumineux faits de l'agglomération en grappes de spores nombreuses, et entre lesquels ne persistent que de rares éléments isolés. L'agglutination se produit en un mot avec autant de netteté que celle du bacille d'Eberth impressionné par un sérum typhique.

Pour donner de cette réaction une mesure précise, permettant de comparer exactement entre eux les taux agglutinatifs obtenus avec les différents sérums éprouvés, il était nécessaire de rechercher si l'âge, la provenance de la culture et le milieu utilisé pour le développement n'exerçaient pas une influence sur le degré de la spororéaction. Précisément, des recherches nombreuses nous ont permis de montrer que le sporotrichum est loin de présenter, dans son aptitude à l'agglutination, la même fixité que le bacille typhique. Si la provenance de l'échantillon ne joue pratiquement aucun rôle, il n'en est pas de même de l'âge de la culture, non plus que du milieu sur lequel elle a été ensemencée. Ce sont les cultures développées sur gélose glycosée ou maltosée de Sabouraud, à la température de 25 degrés, et vieilles de six semaines à trois mois, qui fournissent les spores les plus agglutinables. Les cultures jeunes, de même que celles obtenues sur milieux liquides ou sur pomme de terre, ne conviennent pas à la recherche de la réaction. Nous avons pu nous rendre compte que la stérilisation par les vapeurs de formol n'altère en rien l'agglutinabilité des spores sporotrichosiques; il est donc aisé de conserver

dans les laboratoires, par ce procédé, des cultures de choix, préalablement éprouvées.

C'est à l'aide de telles cultures que nous avons pu étudier avec précision la réaction agglutinante chez les sporotrichosiques.

Bien entendu, nous nous sommes assurés, au préalable, que cette réaction faisait défaut chez les individus sains, ou atteints d'affections non mycosiques. Sur un total de 171 sérums, provenant de sujets atteints des maladies les plus diverses (fièvre typhoïde, pneumonie, érysipèle, rhumatisme articulaire aigu, tuberculose viscérale ou osseuse, syphilis, cancers cutanés ou organiques, lèpre, mal de Bright, ictères, etc.), onze fois seulement nous avons obtenu une sporoagglutination positive. Mais cette réaction s'est toujours effectuée à un taux minime : 1 p. 10, 1 p. 20, 1 p. 30. Chez un ictérique, elle se chiffrait à 1 p. 60; chez un pneumonique, à 1 p. 80.

Il en est tout autrement chez les sujets atteints de sporotrichose. Chez notre premier malade, la réaction, recherchée à maintes reprises, durant les huit mois qu'il est resté soumis à notre observation, s'est toujours effectuée à des taux très élevés, oscillant entre 1 p. 300 et 1 p. 800. Chez ce sporotrichosique, nous avons pu, avec M. André Weill, isoler dans le sang le parasite par hémoculture. Cette constatation nous fournit la preuve que la forme gommeuse disséminée est le résultat, comme on pouvait s'y attendre, d'une véritable septicémie. Confirmation du fait a été fournie par MM. Gaucher, Louste, Abrami, Giroux et par MM. Landouzy et Gougerot.

La sporoagglutination a été recherchée ensuite, soit par nous-même, soit par d'autres observateurs, chez un grand nombre de sporotrichosiques. Elle a été retrouvée chez eux avec une constance pour ainsi dire absolue. Dans un cas seulement, observé par MM. Achard et Ramond, et concernant une infection mixte tuberculo-sporotrichosique, la réaction agglutinante s'effectuait seulement à 1 p. 30; dans tous les autres cas, elle s'est montrée fortement positive. Les observations nombreuses, rapportées en France par MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot, Vaucher, Verdun et Verne; par MM. Gaucher, Fouquet, Louste, Abrami et Giroux; M. Josset-Moure; MM. Pierre Marie et Gougerot; Sicard et Descomps; Brodier et Fage; Achard et Ramond; Pautrier et Lutembacher; Burnier et Weill; par M. Landouzy; MM. Brissaud, Gougerot et Gy; Lebar et Barré; Trémolières et du Castel; Saint-Girons, de même que celles publiées à l'étranger par M. Bruno Bloch et M. R. Stein, ont bien montré la constance et l'intensité de la sproréaction, chez les malades atteints de sporotrichose de types divers. Dans ces cas, l'agglutination a été positive à des taux toujours très élevés, oscillant habituellement autour de 1 p. 300, atteignant même, dans certaines observations, les chiffres de 1. p. 500 (Achard et Ramond), 1 p. 800 (Bruno Bloch), 1 p. 1.500 (Gaucher, Louste, Abrami et Giroux).

Réaction de fixation. — La sporoagglutination n'est pas la seule propriété que

nous ayons pu mettre en évidence dans le sérum des sporotrichosiques. En utilisant la méthode de fixation de Bordet et Gengou, dont nous avons montré avec M. Le Sourd l'importance an cours même de la fièvre typhoïde, nous avons constaté dans le sérum des sporotrichosiques l'existence d'une sensibilisatrice très nette à l'égard du Sporotrichum Beurmanni. Nos recherches ont été confirmées depuis par MM. de Beurmann, Achard et Ramond, Gaucher et Fouquet, Louste, Abrami et Giroux, Josset-Moure, Landouzy.

Dans cette recherche de la sensibilisatrice, il n'est pas nécessaire de se servir, comme pour la sporoagglutination, d'une émulsion ne renfermant que des spores. Les émulsions obtenues en délayant dans l'eau chlorurée à 9 p. 1.000 les cultures totales, contenant à la fois spores et mycelium, fournissent d'aussi bons résultats. De même, l'âge et la nature du milieu de culture sont ici indifférents.

La valeur de cette réaction de fixation est établie non seulement par sa constance presque absolue chez les sporotrichosiques, mais par son absence chez les sujets sains ou atteints d'affections non mycosiques. Chez eux, les recherches très nombreuses que nous avons effectuées ne nous ont fourni en effet, à ce point de vue, que des résultats négatifs. Nous avons parfois constaté, chez certains malades, et à certains jours, l'existence d'une réaction positive. Mais, chez ces mêmes malades, la réaction, recherchée ultérieurement, se montrait négative. Ces variations, d'ailleurs absolument exceptionnelles, s'expliquent aisément par la complexité des facteurs qui interviennent dans la réaction de fixation.

Chez aucun des sujets qui ont fourni une réaction positive, nous n'avons constaté la coexistence d'une sporoagglutination également positive. Ce résultat prouve suffisamment toute l'importance qui doit s'attacher à la *recherche simultanée des deux réactions*; elles se complètent et se contrôlent l'une l'autre.

Valeur clinique des séroréactions sporotrichosiques. — La recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation, chez les sporotrichosiques, ne présente pas seulement un intérêt d'ordre biologique. Elle peut permettre au médecin de porter un diagnostic immédiat; elle lui donne la possibilité d'être renseigné par le simple envoi de quelques gouttes de sang dans un laboratoire.

Sans doute le diagnostic de la sporotrichose est presque toujours facilement assuré, non seulement grâce à la constatation des caractères cliniques si spéciaux que MM. de Beurmann et Gougerot nous ont appris à connaître, mais aussi grâce aux cultures, dont ces auteurs ont fixé la technique avec tant de précision.

Il n'est toutefois pas sans intérêt d'avoir en mains un procédé de recherche qui, grâce à la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives, permet de porter avec certitude un diagnostic immédiat. Les observations récemment rapportées par M. Josset-Moure, par MM. Gaucher et Fouquet, et dans lesquelles l'origine sporotrichosique de lésions absolument atypiques d'aspect a pu être démontrée facilement par le sérodiagnostic, montrent suffisamment l'intérêt pratique qui peut s'attacher à cette méthode.

Le sérodiagnostic n'est pas seulement important pour établir la nature sporotrichosique de lésions en activité. La recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation, chez des sujets dont les gommes sont cicatrisées, peut, comme nous en avions émis l'hypothèse avec M. Abrami, servir de base à un *diagnostic rétrospectif*. Chez plusieurs malades guéris de sporotrichose, MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher ont retrouvé une réaction agglutinante manifeste; le pouvoir agglutinant survit donc à l'infection sporotrichosique, et sa constatation peut permettre dans certains cas un diagnostic rétrospectif. C'est ainsi que, chez un jeune enfant que nous avons observé avec M. Joltrain, et dont les lésions, guéries depuis un an, n'avaient laissé sur les téguments que quelques cicatrices sans caractères spécifiques, la constatation d'une sporoagglutination positive à 1/50, et d'une réaction de fixation également positive, nous a permis d'affirmer rétrospectivement la nature sporotrichosique de la maladie. Une parente de ce jeune malade est d'ailleurs atteinte elle aussi de cette mycose, comme l'ont établi le sérodiagnostic et la culture des gommes en activité. MM. Brissaud, Gougerot et Gy, MM. Lebar et Barré ont pu, de même, grâce à la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives, dépister la nature sporotrichosique de lésions cicatrisées.

Cette persistance des réactions humorales, chez les anciens sporotrichosiques, est intéressante encore à un autre point de vue. Lorsque la maladie est définitivement guérie depuis un certain temps, la réaction agglutinante et la réaction de fixation semblent disparaître, comme l'ont montré MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher. La persistance de ces réactions, après la guérison définitive apparente, pourra donc indiquer, peut-être, que la guérison n'est pas réelle, et faire craindre un retour offensif de la maladie. Ces retours ne sont pas exceptionnels. Chez un des malades que nous avons observés, nous avons assisté, après un mois de traitement ioduré intensif, à une régression très rapide des gommes qui recouvraient le corps en abondance. Or, malgré la continuation quotidienne du traitement, une nouvelle éruption gommeuse se produisit quelque temps plus tard. Pareille évolution a été observée par MM. Gaucher, Louste, Abrami et Giroux, et par MM. Gaucher et Fouquet. La persistance du sporotrichum Beurmanni dans certains organes, et notamment dans le pharynx, où MM. de Beurmann et Gougerot l'ont décelé après la guérison apparente des lésions tégumentaires, rend compte de ces reprises de la maladie.

Or, chez les trois malades auxquels nous venons de faire allusion, l'étude de la sporoagglutination n'a montré aucun fléchissement dans le degré de la réaction, au moment de la régression des lésions primitives. Il sera donc intéressant de poursuivre méthodiquement la recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation chez les sporotrichosiques guéris en apparence. La constatation, longtemps après la disparition des lésions, d'une séroréaction intense sera, peut-être, un important élément de pronostic.

III

Les coagglutinations et cofixations mycosiques. — Les résultats si précis obtenus chez les sporotrichosiques par l'étude de la réaction agglutinante et celle de la sensibilisatrice nous ont amenés à effectuer les mêmes recherches chez les sujets atteints d'autres mycoses.

Il était intéressant, en particulier, de se demander si le sérum de ces malades n'exerçait pas sur le Sporotrichum une action coagglutinante ou une cofixation de la même façon que le sérum des sujets atteints d'infections paratyphoïdes peut coagglutiner et cofixer le bacille d'Eberth, et inversement.

Les recherches très nombreuses que nous avons effectuées à ce sujet nous ont montré tout d'abord que dans tout un groupe de mycoses humaines, le sérum des malades est dénué de toute action sur le Sporotrichum Beurmanni. Il en est ainsi pour les *Teignes* de diverses origines, les *trichophyties* cutanées, le *Favus*, l'*Erythrasma*, la *Pityriasis versicolor*, l'*Aspergillose* animale. Les sujets atteints de ces différentes mycoses se comportent, à l'égard du Sporotrichum, absolument comme les individus sains ou atteints d'affections non mycosiques. Inversement, le sérum des Sporotrichosiques n'exerce sur les parasites de ces maladies aucune action agglutinante ou anticomplémentaire.

Il en est tout autrement pour deux autres mycoses, dont l'une au moins présente, au point de vue pratique, une importance extrême : le muguet et l'actinomycose.

Le sérum des malades atteints de *muguet* fournit, au contact du sporotrichum, une sporoagglutination et une réaction de fixation manifestes. Ce phénomène, d'autant plus remarquable que le sérum des oidiomycosiques n'agglutine que très faiblement les spores du muguet, nous a permis de constater toute la précision des réactions humorales mycosiques. Chez plusieurs sujets, traités dans notre service pour des affections diverses, non mycosiques, la constatation d'une séroréaction positive pour le sporotrichum nous a invité à rechercher le muguet, et l'existence de la stomatite crémeuse est venue fournir la raison de cette réaction positive. Dans un cas, même, le sérodiagnostic a précédé de vingt-quatre heures la constatation objective du muguet, donnant ainsi la preuve de la précocité des réactions humorales que peut engendrer même une infection de surface, comme la stomatite oïdienne. Chez une jeune femme, atteinte de fièvre typhoïde, et dont le sérum, examiné à plusieurs reprises, s'était jusque-là montré inactif à l'égard du sporotrichum, nous avons vu, à certains moments, apparaître une sporoagglutination positive à 1 p. 150. L'examen de la gorge ne montrait alors aucune trace de stomatite ; mais l'ensemencement du mucus pharyngien fournissait, au bout de quelques

heures, de nombreuses colonies d'oïdium, et, dès le lendemain, le muguet buccal devenait évident.

La coagglutination sporotrichosique, ainsi observée chez les malades atteints de muguet, s'effectue le plus souvent à des taux notablement inférieurs à ceux que l'on constate chez les sporotrichosiques: elle a toujours oscillé, dans les douze cas que nous avons examinés, entre 1 p. 50 et 1 p. 150.

Sérodiagnostic de l'actinomycose. — Dès nos premières recherches, nous avons montré, avec M. Abrami, que le sérum des actinomycosiques donnait, au contact du Sporotrichum Beurmanni, des phénomènes très nets de coagglutination et de cofixation. Le sérum de deux malades atteints d'actinomycose en évolution agglutinait en effet les spores du Sporotrichum à 1 p. 150; ces mêmes spores étaient agglutinées à 1 p. 50 par le sérum d'une personne guérie depuis neuf ans d'une grave actinomycose abdominale, et par celui d'une jeune femme qui, après une cure iodurée intensive, semblait depuis six semaines complètement guérie d'une actinomycose cervicale. Le sérum de ces quatre sujets donnait en outre, avec le Sporotrichum, une réaction de cofixation franchement positive.

Depuis cette époque, nous avons pu étudier trois nouveaux cas d'actinomycose en évolution, dont deux nous ont été obligeamment communiqués par M. Queyrat et par M. Rieffel. Ils agglutinent respectivement à 1 p. 100 et 1 p. 150 le sporotrichum, et fournissent tous trois une réaction de cofixation positive. Chez un autre sujet, guéri depuis quatre ans, la sporoagglutination est négative; la réaction de fixation persiste, mais légère.

Les constatations que nous avons ainsi effectuées ont été confirmées tout récemment en France par MM. Chauffard et Troisier, Coyon et Gougerot, et en Suisse par MM. Jadahssohn et Rothe.

L'existence de ces phénomènes de sporoagglutination et de cofixation constatés dans le sérum des actinomycosiques ne comporte plus seulement, comme pour le muguet, un intérêt d'ordre surtout biologique. L'importance de ces réactions peut être grande, au point de vue pratique : leur étude permet en effet un sérodiagnostic immédiat de la maladie.

On sait combien peut être, en clinique, difficile à porter le diagnostic de l'actinomycose. Sans parler de l'absence fréquente de grains jaunes dans les lésions ouvertes, et de l'extrême difficulté d'obtenir des cultures du parasite, il faut compter avec les manifestations profondes, viscérales, de la maladie.

Depuis longtemps, nous avions cherché à établir les bases d'un sérodiagnostic de l'actinomycose, qui permît de dépister ces formes organiques de l'affection. La morphologie de l'actinomyces, dont le mycélium ténu, fragmenté, revêt dans les émulsions l'aspect bacillaire, semblait se prêter à la recherche de l'*agglutination directe*, par le sérum des actinomycosiques. Les recherches que nous avions effectuées en ce sens avec M. Boidin nous avaient montré qu'il n'en était rien : contrairement aux prévisions, le sérum des malades n'exerçait aucune action

sur le parasite. Quant à la réaction de fixation effectuée avec des émulsions d'actinomyces, elle se montre bien positive, chez les actinomycosiques, ainsi que nous l'avons établi avec MM. Abrami et Weill, mais sa recherche nécessite l'entretien permanent dans les laboratoires de cultures de ce champignon, dont la vitalité est souvent très précaire. Ces conditions rendent impraticables, en clinique, le sérodiagnostic direct de l'actinomycose.

Au contraire, le sérodiagnostic de cette maladie est aujourd'hui possible, grâce à la connaissance des phénomènes de coagglutination et de cofixation déterminés au contact du Sporotrichum Beurmanni par le sérum des actinomycosiques. La spore du Sporotrichum, en raison de l'extrême facilité de sa culture et de sa dissociation, est une spore de choix pour ces recherches. La coagglutination produite à son contact par le sérum des actinomycosiques, loin de gêner, *devient un élément très important de diagnostic.*

Alors que le sérum des hommes actinomycosiques fournit la réaction de coagglutination et surtout la réaction si nette de cofixation, nous avons été frappés de constater qu'on ne pouvait compter sur aucune de ces deux réactions avec le sérum de bœufs atteints de cette maladie. Le sérum des bœufs normaux agglutine presque toujours spontanément à un taux relativement élevé les spores sporotrichosiques; nous n'avons pas obtenu d'agglutination beaucoup plus marquée avec le sérum de quatre bœufs actinomycosiques. La recherche de la réaction de cofixation faite avec le sérum des bœufs actinomycosiques ne nous a donné le plus souvent que des résultats incertains en présence des cultures d'actinomyces, de sporotrichum ou d'oïdium. Ces faits nous montrent, une fois de plus, combien sont variables d'une espèce à l'autre les réactions humorales acquises au cours d'une infection.

En clinique humaine, lorsque le problème se pose, au lit du malade, de savoir si l'on n'est pas en présence d'une manifestation de l'actinomycose, la constatation d'une agglutination positive pour le Sporotrichum Beurmanni ne permet évidemment pas, à elle seule, de porter un diagnostic spécifique, mais elle indique que l'on est en présence d'une mycose appartenant à un groupe dont l'actinomycose fait précisément partie. La signification de cette sporoagglutination sera rendue plus évidente encore, par la co-existence d'une réaction de cofixation également positive.

En orientant ainsi le diagnostic, cette séroréaction peut aider à trancher le problème posé par la clinique. Il faut remarquer, d'ailleurs, que le diagnostic étant restreint, de la sorte, à un groupe particulier de mycoses, le taux même de la sporoagglutination pourra, dans certains cas, faire penser à lui seul à l'actinomycose. Nous n'avons jamais, en effet, noté jusqu'ici dans cette affection de sporoagglutination s'effectuant au taux de 1 p. 400, 1 p. 500, qui sont au contraire souvent observés chez les sporotrichosiques.

Par cette recherche de la coagglutination, doublée par celle de la cofixation, nous avons pu reconnaître, chez deux malades de notre service, la nature actino-

mycosique de lésions dont le diagnostic, jusque-là, était impossible à porter. La culture, dans un cas, la guérison très rapide par le traitement ioduré, dans l'autre, sont venues confirmer les données de la séroréaction.

Il en a été de même pour deux autres malades, dont nous avons pu examiner le sérum grâce à l'obligeance de M. Rieffel et de M. Queyrat. Tout récemment MM. Chauffard et Troisier ont observé, au cours d'une actinomycose cervico-rachidienne, une sporoagglutination positive à 1/100; la réaction de fixation était également très nette. Grâce à ces deux réactions, MM. Chauffard et Jean Troisier ont pu affirmer, chez leur malade, l'existence d'un véritable mal de Pott cervical d'origine actinomycosique. « Là où la clinique disait *actinomycose probable*, la biologie a ajouté, disent-ils, *mycose certaine*. »

Ainsi, dans les exemples que nous venons de rapporter, la recherche de la séroréaction permit, seule, de reconnaître la nature actinomycosique de lésions dont il était impossible d'établir le diagnostic par la clinique.

AZOTÉMIE ET URÉMIE SÈCHE

NOUVELLES RECHERCHES SUR LA CURE DE DÉCHLORURATION

L'AZOTÉMIE ET L'URÉMIE SÈCHE

RECHERCHES SUR LA RÉTENTION DE L'URÉE DANS LE MAL DE BRIGHT

L'urée dans le liquide céphalo-rachidien des brightiques. En collaboration avec M. Froin. *Société de Biologie*, 22 octobre 1904, t. II, p. 282.

Le mécanisme régulateur de la rétention de l'urée dans le mal de Bright. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 22 octobre 1904, t. II, p. 301.

L'indice de rétention uréique chez les brightiques. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 22 octobre 1904, t. II, p. 304.

La rétention de l'urée dans le mal de Bright, comparée à la rétention des chlorures. En collaboration avec M. Javal. *Semaine médicale*, 5 Juillet 1905.

Rapport de différentes substances azotées retenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright. En collaboration avec M. Ronchèse. *Société de Biologie*, 3 février 1906, t. I, p. 245.

Les régimes déchlorurés. Rapport au VIIIe Congrès francais de médecine, Liége, 1905.

Le rôle des chlorures dans l'organisme et les principes de la cure de déchloruration. Conférence faite à l'Université d'Amsterdam, 12 décembre 1906.

La cure de déchloruration dans le mal de Bright. Différenciation de la chlorurémie et de l'azotémie. Conférence au Congrès de Wiesbaden, avril 1909.

I

Parallèle entre la rétention azotée et la rétention chlorurée. — Je me suis efforcé de montrer qu'à certaines périodes de l'évolution des néphrites, le rein peut être frappé d'insuffisance élective portant sur l'élimination des chlorures ou sur l'élimination de l'urée. Ces substances ne sont pas les seules arrêtées par le rein

malade, mais elles sont parmi les plus importantes; elles sont celles, en tout cas, dont la rétention est aujourd'hui la mieux connue au cours du mal de Bright. En d'autres termes, il existe un type de brightique azotémique à opposer au type chlorurémique.

Chez de tels sujets atteints d'insuffisance dissociée, nous avons étudié les syndromes qui, suivant nous, caractérisent l'une ou l'autre rétention.

L'azote et le chlorure de sodium sont souvent simultanément retenus au niveau du rein lésé; les effets dus à leur accumulation ont été jusqu'ici confondus dans le même tableau classique de l'urémie, mais, chez certains malades, on peut faire la part qui revient à la rétention de chacune de ces substances.

A l'heure actuelle, en présence d'un malade chez qui on a diagnostiqué une néphrite, il ne suffit donc plus d'essayer d'en caractériser le type anatomique ou d'en rechercher la raison étiologique. L'azote et les chlorures peuvent être retenus dans la néphrite interstitielle, comme dans la néphrite parenchymateuse, et on n'a posé un diagnostic complet que lorsqu'on a précisé la notion des troubles d'élimination azotée ou chlorurée dont souffre le malade.

C'est tout naturellement sur les accidents dus à la rétention chlorurée que les régimes sans sel exercent leur action si puissante; ils restent sans effet sur les troubles qui relèvent uniquement de la rétention azotée. Il est donc de toute nécessité de faire la différence des accidents qui dépendent de l'une ou l'autre rétention. Nous sommes aujourd'hui en mesure de faire cette distinction.

Le procédé d'accumulation de l'urée chez le brightique diffère de celui qui préside à la rétention des chlorures.

Tandis que le sel retenu au niveau des reins ne fait que passer dans le sang pour aller s'accumuler dans les tissus, l'urée, au contraire, reste en excès dans le sang de certains néphrétiques, comme on le sait depuis les recherches de Bright, et dans le sang des animaux, après néphrectomie ou après ligature des uretères, comme on le sait depuis les expériences de Prévost et Dumas.

Les recherches que nous avons poursuivies nous ont montré que chez nombre de brightiques la teneur du sang en urée restait normale pendant de longues périodes de la maladie, et parfois même jusqu'à la mort, tandis que, chez d'autres, il y avait augmentation de l'urée. Les brightiques peuvent, d'après nos constatations, être divisés en deux catégories distinctes, suivant que leur sang contient ou non de l'urée en excès, suivant, en un mot, qu'ils sont ou ne sont pas azotémiques. Mais nous n'avons pu saisir aucun rapport entre la teneur du sang en urée et la forme anatomique de la néphrite.

Nous nous sommes attaché à comparer le taux de l'urée du sang aux symptômes, à la marche et à la gravité de la maladie et à chercher s'il y avait corrélation entre la majoration de l'urée du sang et l'apparition des œdèmes.

Les plus hauts chiffres d'urée, compris entre 3 gr. et 5 gr., ont été trouvés dans

le sérum des malades morts d'urémie peu de temps après la prise du sang ayant servi au dosage de cette substance.

Chez certains malades, en dehors même du mal de Bright, l'augmentation de l'urée semble un phénomène précurseur de la fin, comme un témoin du collapsus rénal au moment où tous les organes entrent en défaillance.

Certains brightiques supportant relativement bien leurs lésions rénales peuvent présenter pendant longtemps dans le sang des chiffres d'urée oscillant autour de 1 gramme. Nous avons suivi pendant plus d'une année une femme dont la lésion rénale était bien compensée et dont le chiffre d'urée dans le sang variait dans ces limites.

Chez les brightiques avec anasarque, infiltrés de grands œdèmes, l'urée peut, au contraire, n'exister dans le sang qu'en quantité relativement minime. Nous en avons très souvent trouvé, dans ces cas, un taux normal variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 60 par litre de sérum.

On voit donc qu'il n'existe aucun rapport entre l'apparition des œdèmes et le degré de la rétention d'urée dans le sang.

II

Indications pronostiques tirées du dosage de l'urée dans le sang. — L'excès de l'urée dans le sang des brightiques ne peut dépasser certaines limites. L'organisme, en général, ne saurait guère tolérer longtemps plus de 5 grammes d'urée par litre de sang. Un des chiffres les plus élevés qui aient été rencontrés est celui de 5 gr. 85 trouvé par M. von Jaksch. Les quantités les plus fortes que nous avons notées, pour notre part, oscillent entre 4 et 5 grammes.

On sait combien il est difficile d'établir, dans certains cas, le pronostic des états urémiques.

Certains sujets, infiltrés d'œdèmes, dyspnéiques, en proie à des vomissements ou à des crises éclamptiques, présentant, en un mot, des symptômes de la plus haute gravité, se rétablissent parfois rapidement contre toute attente, alors que d'autres urémiques, simplement en état d'inappétence ou de somnolence, entrent brusquement dans le coma terminal. Dans les cas de ce genre, les dosages de l'urée du sang peuvent seuls fournir des indications précises au pronostic. Quel que soit le degré d'infiltration et quelle que soit la gravité des symptômes observés, si le sang contient moins d'un gramme d'urée par litre, c'est que la chlorurémie est avant tout en jeu et on a tout à espérer du régime déchloruré ou des diurétiques déchlorurants.

Si, au contraire, l'urée atteint les chiffres de 3 à 4 grammes qui ne s'observent

guère que dans les périodes terminales de la maladie, le pronostic le plus grave doit être posé.

Le dosage de l'urée dans le sang peut donc fournir chez les urémiques un élément de pronostic de la plus haute importance et chez un brightique infiltré nous permet de prévoir ce qu'on est en droit d'attendre du régime déchloruré.

Alors même qu'un brightique est en état de rétention azotée, l'équilibre peut s'établir entre l'absorption et l'élimination et le malade peut alors rendre par les urines une quantité d'urée correspondante à la quantité d'azote absorbée.

La présence d'un excès d'urée dans le sérum est le meilleur témoin de la rétention de cette substance, et cela précisément parce que, contrairement aux chlorures, l'urée s'accumule dans le sang sans que tout son excès soit chassé dans les tissus.

III

Mécanisme régulateur de la rétention d'urée dans le sang. — L'analyse chimique du sang, répétée fréquemment et d'une façon systématique chez les brightiques soumis à une alimentation albuminoïde toujours exactement connue, nous a permis de pénétrer le mécanisme régulateur qui préside chez certains malades à l'amélioration du fonctionnement rénal par rapport à l'élimination de l'urée et au rétablissement de l'équilibre azoté. Il ne s'agit pas là d'un phénomène dû à la simple accumulation brutale de l'urée. Nous avons constaté que ce mécanisme régulateur se fait avec une précision telle que, pour une même dose d'albuminoïdes ingérées, le degré de rétention uréique dans le sang se fixe à un chiffre assez constant. Ce chiffre varie suivant la perméabilité des reins pour l'urée.

Pendant de longues phases de l'affection, cette accumulation peut n'être que passagère, car, si du premier coup elle persistait d'une façon continue, l'urée atteindrait bientôt dans le sang un taux dangereux, incompatible avec la vie, et que l'on ne trouve que dans les périodes terminales de la maladie. Au moment où l'équilibre azoté s'établit, la teneur du sang en urée s'élève à un chiffre qui se maintient tant que la ration d'albumine reste fixée au même poids. C'est, si l'on peut dire, la période d'état de la rétention uréique.

Pour triompher de la résistance que les reins opposent au passage de l'urée, le sang se surcharge d'une certaine quantité de cette substance. Par une adaptation automatique, il se met à un état de pression uréique dont le taux varie suivant le degré de la lésion rénale et la quantité d'albumine ingérée.

La teneur du sang en urée peut rester fixe chez un brightique qui n'est pas à la période terminale de l'urémie tant que la ration d'albumine ne change pas,

mais, pour une même quantité d'albumine ingérée, cette teneur du sang en urée varie d'un sujet à l'autre; elle varie également chez le même sujet suivant l'âge de la maladie. C'est une notion importante sur laquelle nous désirons insister; c'est elle qui permet de dégager, chez un brightique, ce que nous avons appelé *l'indice de la rétention uréique.*

Les deux termes de cet indice sont fournis par le chiffre de l'urée sanguine d'une part, et, de l'autre, par la quantité d'albumine contenue dans le régime fixe suivi par le malade. C'est la comparaison de ces deux termes qui permet d'apprécier le degré de la rétention uréique.

Lorsque l'urée, dans le sang, atteint les chiffres considérables de 3 à 4 grammes par litre, il n'est pas nécesaire de connaître la dose d'albumine ingérée pour conclure à une forte rétention. Mais de tels chiffres, nous l'avons vu, ne s'observent guère que dans les périodes terminales de la maladie, à une époque où le mécanisme régulateur ne peut plus compenser des lésions rénales trop avancées. Pendant presque toute la durée de l'évolution des néphrites chroniques, la quantité d'urée dans le sang se maintient à des chiffres beaucoup plus bas. C'est alors que pour mesurer le degré de la rétention uréique, il est important de comparer ces chiffres à la quantité d'albumine ingérée.

Ainsi, un brightique qui, absorbant la dose normale de 100 grammes d'albuminoïdes environ, aurait 1 gramme d'urée par litre de sang, au lieu de o| gr. 15 à o gr. 50 centigrammes, chiffres normaux extrêmes indiqués par les auteurs, présenterait un état de rétention uréique relativement faible, dont l'indice autoriserait la continuation d'un régime assez riche en albuminoïdes.

Ce même chiffre de 1 gramme d'urée constaté dans le sang d'un brightique n'absorbant que 30 à 40 grammes d'albuminoïdes par jour témoignerait, au contraire, d'un état de rétention accentué et pourrait commander des indications de diététique toutes différentes. D'ailleurs, l'inappétence est très fréquente chez les sujets dont le sang est surchargé d'urée.

Grâce au mécanisme régulateur, le rein améliore son fonctionnement et retrouve à peu près exactement la perméabilité qui lui est nécessaire pour assurer le libre passage de l'urée qu'il est chargé d éliminer.

L'organisme, pendant ce temps, reste en état de rétention uréique, et nous avons montré que le degré de cette rétention, qu'il est souvent utile de connaître dans la pratique, ne peut être évalué que par la comparaison de la teneur du sang en urée avec la quantité approximative d'albumine ingérée.

IV

Différences des troubles physiques consécutifs à la rétention des chlorures et à la rétention de l'urée. — L'urémie hydropigène et l'urémie sèche. — Tandis que le chlorure de sodium arrêté par le rein malade ne fait que passer dans le sang et reflue dans les tissus, il est, au contraire, dans la destinée de l'urée de s'écouler sans cesse des tissus vers le sang.

Lorsque le libre écoulement de l'urée est entravé au niveau du rein malade, cette substance ne subit pas brusquement, comme les chlorures, une marche rétrograde vers les tissus ; elle s'accumule dans le sang et tout l'effort de ses molécules se porte sans cesse vers l'épithélium des tubuli dont elle améliore la perméabilité par le mécanisme que nous avons invoqué plus haut.

On voit donc que les molécules d'urée suivent, pour s'accumuler dans le sang, un courant de direction inverse à celui que parcourent les molécules de chlorure de sodium arrêtées par le rein malade pour aller s'accumuler dans les tissus.

On peut se demander si une partie des phénomènes observés au cours de l'accumulation azotée n'est pas due précisément à ce fait que l'urée ou les autres substances de désassimilation, ne parvenant plus à trouver un libre écoulement vers le rein, encrassent les organites dont ils troublent le fonctionnement.

L'urée n'est pas la seule substance qui fasse les frais de la rétention azotée. Des recherches nombreuses ont été faites par différents auteurs sur l'évaluation des divers composés azotés autres que l'urée dans le sang des brightiques.

J'ai, de mon côté, montré avec Ronchèse que le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total non albuminoïdique du sérum oscille autour de 80 p. 100 chez les brightiques qui ne font pas de rétention azotée, tout comme chez les sujets normaux. Chez les brightiques azotémiques, ce rapport s'élève, au contraire, dans des proportions considérables ; il peut atteindre jusqu'à 92 et 96 p. 100.

Si l'on fait l'analyse de quelques autres substances azotées retenues, on voit que leur rétention est loin de s'élever proportionnellement à celle de l'urée. Ainsi, l'azote de l'acide urique est seulement doublé dans le sang des azotémiques, alors que l'azote de l'urée y est plus que décuplé. L'azote de l'ammoniaque, qui est un des composants les plus importants de l'azote résiduel, subit des variations plus minimes encore. Chez les azotémiques, sa valeur est, en général, à peine doublée et parfois elle reste la même que chez les malades n'étant pas en état de rétention azotée. Aussi, au fur et à mesure que s'accentue l'azotémie, on voit le rapport de l'azote urique et de l'azote ammoniacal à l'azote total diminuer et suivre ainsi une marche inverse de celle du rapport azoturique.

C'est de l'urée que provient donc la presque totalité des substances retenues en excès dans le sang des brightiques azotémiques. Or, le rôle que l'urée est destiné à jouer dans l'organisme nous rend compte de la disproportion observée entre l'accumulation de cette substance et celle des autres corps azotés. Dérivée des albuminoïdes, fabriquée uniquement en vue de l'élimination rénale, l'urée, une fois formée, semble ne pouvoir subir aucune transformation dans la profondeur de l'organisme qui ne peut s'en libérer que par expulsion.

Les autres substances azotées dérivées des protéides peuvent, contrairement à l'urée, ne pas rester dans l'organisme à l'état de formations définitives. Ainsi, l'ammoniaque en excès peut être reprise par le foie et y être transformée en urée dont la petite quantité ainsi produite viendra s'ajouter à la masse déjà existante dans le sang. On conçoit donc que jusque dans les dernières périodes du mal de Bright, au moment même où l'accumulation de l'urée est portée au maximum, l'équilibre de l'ammoniaque puisse être relativement maintenu dans le sang si le foie continue à fonctionner.

Nous avons systématiquement comparé chez un certain nombre de brightiques l'abaissement du point de congélation et la teneur de ce liquide en urée et en chlorures.

Lorsque le chiffre d'urée ne dépassait pas 1 gramme par litre de sérum, nous avons toujours trouvé des valeurs de Δ comprises entre — 0°54 et — 0°60, sauf une fois où, avec 0 gr. 79 d'urée par litre, nous avons trouvé pour point de congélation — 0°62.

Chez une brightique qui, à quatre reprises dans le courant d'un même mois, avait présenté dans son sérum des quantités d'urée oscillant entre 1 gr. 18 et 1 gr. 93, la cryoscopie nous a donné pour Δ des valeurs comprises entre — 0°59 et — 0°64.

Dans 4 cas d'urémie, le sérum contenait de 2 à 3 grammes d'urée par litre. Le degré cryoscopique était alors compris entre — 0°64 et — 0°69.

Enfin, dans quatre autres faits d'urémie avec des teneurs d'urée supérieures à 3 grammes, nous avons trouvé pour Δ des valeurs variant entre — 0°60 et — 0°75. La valeur de — 0°75, qui est une des plus considérables que nous ayons obtenues, correspondait au maximum d'urée que nous ayons observé (4 gr. 03 et 4 gr. 6).

Quoique l'abaissement du point cryoscopique du sérum ne se soit pas toujours montré proportionnel à la teneur de ce liquide en urée, nous avons trouvé, comme d'autres auteurs l'avaient déjà constaté, un lien assez étroit entre la concentration uréique du sérum et l'abaissement du point de congélation ; nous n'avons jamais eu à enregistrer, comme Strauss, de grandes rétentions azotées avec un degré cryoscopique normal.

Une élévation progressive de la tension osmotique finit donc par s'installer progressivement dans le sang au fur et à mesure qu'augmente l'encombrement azoté. L'abaissement du point de congélation est souvent parallèle à l'accumulation

de l'urée et doit faire penser, en général, à une forte rétention de ce corps, mais il ne faut pas perdre de vue qu'il peut être aussi le témoin de la rétention d'autres substances toxiques.

On sait avec quelle régularité, à l'état normal, la concentration moléculaire du sang se maintient autour d'un chiffre à peu près constant et y revient après les petits écarts momentanés; aussi ne peut-on se défendre de penser que la perturbation physique occasionnée par une tension osmotique excessive ne saurait se maintenir impunément sans jouer son rôle dans la genèse de certains accidents urémiques.

L'accumulation de l'urée, qui, chez les brightiques, se fait avant tout dans le sang, n'aboutit pas, comme celle des chlorures infiltrant les tissus, à la formation des œdèmes.

L'excès de cette substance est en général moindre dans les sérosités et les tissus que dans le sang. Aussi conçoit-on que chez des sujets en état d'azotémie, si un échange moléculaire s'établit entre le sang et les tissus dans le but de rétablir l'équilibre de la tension osmotique, l'eau ira non pas du sang vers les tissus, mais des tissus vers le sang, pour en diluer la concentration trop élevée et pour produire ainsi une sorte d'hydrémie relative.

Nous avons rapporté dans différents mémoires une série de faits cliniques montrant qu'on peut observer dans le sang, au cours du mal de Bright, une accumulation d'urée portée au maximum variant entre 3 grammes et 4 gr. 50, sans que le malade présente trace d'hydropisie; nous avons rapporté inversement une série d'observations de brightiques infiltrés d'œdèmes dont le sérum sanguin examiné à diverses reprises contenait des quantités absolument normales d'urée. La rétention uréique n'augmente pas la rétention chlorurée, ni l'hydratation qui en est la conséquence.

Nous avons fait ressortir avec MM. Lemierre et Javal que le chlorure de sodium est, parmi les substances dissoutes, la seule dont le médecin ait, dans la pratique, à se préoccuper dans la pathogénie de l'œdème brightique. Nos recherches ne nous ont jamais permis de constater que l'urée retenue ait une action hydropigène.

En faveur de cette opinion, nous ne saurions trouver meilleur témoignage que celui apporté l'an passé par Koranyi, un des auteurs qui, pour expliquer la genèse de l'œdème brightique, avaient incriminé l'action des diverses molécules retenues et en particulier celles provenant de la désintégration des albuminoïdes. Parlant du mécanisme de la formation des œdèmes, Koranyi (1), s'exprime ainsi :

« L'influence considérable du chlorure de sodium et le rôle nul de la rétention « des produits de désassimilation des albumines est un fait capital et qui, je le « reconnais, est en désaccord avec nos premières suppositions. »

Les signes qui caractérisent avant tout la grande azotémie sont l'inappétence

(1) Koranyi und Richter. *Physikalische Chemie und Medizin*, Zweiter Band, p. 160.

avec ou sans troubles gastriques et l'état de fatigue, de prostration et de torpeur. Ces troubles sont portés au maximum dans les périodes terminales.

Les phénomènes gastro-intestinaux sont fréquents au cours de l'azotémie. Parfois les malades rendent des vomissements aqueux riches en eau ; l'état nauséeux peut alors expliquer l'inappétence. Un de nos azotémiques, en plus de ses vomissements, présentait des ulcérations de la bouche, et un autre, observé avec Faure-Beaulieu, eut des selles hémorragiques causées par des ulcérations de l'intestin. L'inappétence progressive, qui va chez certains malades jusqu'au dégoût alimentaire et finit par être invincible, peut exister sans troubles gastro-intestinaux apparents. Il y a là comme une révolte réflexe contre toute alimentation dans un organisme dont les humeurs, surchargées d'azote, présentent une concentration excessive.

La torpeur des azotémiques est une véritable narcose qui va du simple abattement avec prostration jusqu'à la somnolence et au coma incomplet. Chez les sujets purement azotémiques et qui ne sont pas infiltrés d'œdèmes, cette somnolence n'exclut pas la conservation de la connaissance. Le malade comprend les questions qu'on lui pose, mais sa torpeur est telle qu'il n'y répond qu'avec peine et seulement par signes. Il s'éteint même quelquefois, comme nous l'avons noté, dans un état d'angoisse doulonreuse, incapable de tout mouvement, avec sensation de souffrance générale et de mort prochaine.

Chez ces brightiques inappétents, qui ne mangent presque plus, ou même qui ne mangent plus du tout, on trouve dans le sérum, durant les jours qui précèdent la mort, de gros chiffres d'urée, oscillant entre 3 et 4 grammes. L'excès d'urée qui augmente ainsi dans leur sang, aussi bien que celui qui se trouve dans leurs urines, ne peut provenir alors que de la désintégration des albuminoïdes de leurs tissus. On assiste ainsi dans la période terminale à une véritable cachexie, caractérisée par une fonte musculaire et un amaigrissement assez rapide pour produire, en dehors de toute déshydratation, une perte de quelques kilogrammes en peu de jours. On peut se demander si cette fonte musculaire n'a pas sa part dans la genèse de la fatigue extrême et de la torpeur présentées par les malades.

On voit donc toute la différence qui sépare chez les brightiques les symptômes de la rétention azotée qui, quel que soit son degré, n'aboutit qu'à l'*urémie sèche* et ceux de la rétention chlorurée dont relève toujours l'urémie *hydropigène*.

La rétention azotée peut se développer depuis le début jusqu'à la fin de la maladie sans se compliquer de rétention chlorurée. Le plus souvent ces deux rétentions combinent leurs effets au cours de l'insuffisance rénale, et finissent par se compliquer l'une l'autre ; on voit des malades qui, pendant de longs mois, n'ont présenté que de la rétention chlorurée et qui finissent par être atteints de rétention azotée, apparaissant chez eux comme une complication terminale.

NOUVELLES RECHERCHES
SUR LA CURE DE DÉCHLORURATION

A propos de l'importance de la pesée journalière des malades en puissance d'anasarque. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 juillet 1904, p. 825.

Influence de la cure de déchloruration sur l'albuminurie brightique. En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 16 juillet 1904, t. II, p. 127.

A propos du régime déchloruré chez les brightiques et les cardiaques. *Société médicale des Hôpitaux*, 23 juin 1905, p. 586.

Les régimes déchlorurés. Principes, indications et pratique de la cure de déchloruration dans le mal de Bright et dans quelques maladies hydropigènes. Rapport au Congrès de Liége, 1905.

La cure de déchloruration dans le mal de Bright et dans quelques maladies hydropigènes. En collaboration avec M. Javal. Librairie J.-B. Baillière, 1906.

A propos des rapports entre l'albuminurie orthostatique et différents états pathologiques ou physiologiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 février 1906, p. 134.

A propos du régime déchloruré chez les scarlatineux. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 juin 1906, p. 531.

Le rôle des chlorures dans l'organisme et les principes de la cure de déchloruration. Conférence faite à l'Université d'Amsterdam, le 12 décembre 1906.

La cure de déchloruration dans le mal de Bright. Différenciation de la chlorurémie et de l'azotémie. Conférence faite au Congrès de Wiesbaden, 1909.

La réduction des liquides dans le mal de Bright. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 18 février 1908, t. LIX, p. 246.

La diététique des maladies du rein. En collaboration avec M. Lemierre. *Ergebnisse der innern Medizin und Kinderheilkunde.*

Dans ces différents travaux dont l'un constitue une monographie, je me suis efforcé de réunir tous les documents concernant l'histoire de la cure de déchloruration et j'ai apporté quelques faits nouveaux que ma pratique personnelle m'a permis de recueillir depuis mes premières recherches.

J'ai poursuivi parallélement l'étude de la courbe du poids et de la courbe des éliminations chlorurées chez des brightiques ou des cardiaques, après les périodes où l'équilibre semble établi, et je suis arrivé à distinguer les étapes suivantes.

Chez un brightique soumis à un régime déchloruré isohydrique et isothermique, le poids dans une première étape tombe, comme nous l'avons montré antérieurement, en même temps que les œdémes apparents s'effondrent, et dans une seconde étape il tombe encore, comme l'atteste la balance, alors que les œdèmes ne sont plus visibles.

Dans une troisiéme étape, lorsque la déshydratation est compléte, le poids s'arrête dans sa courbe descendante et reste oscillant autour d'un même chiffre. Souvent, alors que le poids a repris ainsi son équilibre, les chlorures éliminés sont encore pendant quelques jours en excès de 1 à 2 grammes sur la quantité quotidiennement absorbée. Il y a donc, chez certains malades, légère précession de l'équilibre du poids sur l'équilibre chloruré ; mais bientôt, aprés quelques jours, chez un tel sujet soumis au régime ne comportant plus que le sel contenu naturellement dans les aliments, le chiffre des chlorures urinaires se met en équilibre autour de 1 gramme à 1 gr. 50.

Chez certains sujets, le régime restant le même, on assiste à une quatriéme étape. Après que le poids est resté équilibré pendant quelques jours, on peut le voir réascensionner peu à peu et reprendre 3 à 4 kilogrammes, en un temps en général assez long, alors que les échanges en eau et en chlorures restent cependant parfaitement équilibrés. Cette élévation progressive du poids n'est pas due, dans ce cas, à une réhydratation de l'organisme, mais témoigne d'une véritable cure d'*engraissement* qui, sous l'influence du repos et du régime, s'est faite chez un malade libéré de ses œdémes.

J'ai repris avec M. Javal l'étude de l'action des régimes déchlorurés sur l'albumine des brightiques. Nous avons rapporté une série d'observations nouvelles montrant que la cure de déchloruration peut faire disparaître les petites albuminuries et qu'elle diminue fréquemment les grosses sans les faire disparaître. L'albuminurie augmente, au contraire, avec la quantité de sel absorbé. C'est en faisant fondre l'œdème rénal que, pour nous, la déchloruration agit sur l'albuminurie. Ce que le régime carné achloruré ne peut pas faire sur l'albuminurie ne peut pas être obtenu davantage par le régime lacté. La nature des matières albuminoïdes ingérées, qu'elles soient prises dans le lait ou dans la viande, est restée sans influence sur l'albuminurie des nombreux brightiques que nous avons observés.

J'ai examiné la question des rétentions sèches. J'ai envisagé également la question des troubles de la résorption des œdémes et j'ai montré qu'on les observait presque uniquement lorsque les médicaments diurétiques déterminaient un drainage trop brutal des tissus chez certains brightiques dont les reins viennent de s'ouvrir largement aux chlorures; il est bon de ne pas chercher à faire perdre

chaque jour à un brightique plus d'un kilogramme à un kilogramme et demi de son eau d'hydratation.

On peut dire que presquè chaque brightique infiltré a sa formule de déchloruration. J'ai précisément étudié les divers types de déchloruration et de déshydratation et j'ai exposé les règles qui président à l'application de la cure de déchloruration.

Cette méthode ne comporte que le traitement du syndrome de la rétention chlorurée. On ne peut prétendre avec elle parer à tous les accidents des néphrites, mais elle permet de combattre et de prévenir certaines complications redoutables qui à elles seules peuvent entraîner la mort.

La cure de déchloruration n'est pas seulement un régime diététique, mais elle est également du même coup l'épreuve de choix qui permet de juger, chez un brightique, du degré de perméabilité des reins pour les chlorures.

Lorsqu'on entreprend le traitement d'un brightique avec ou sans œdème apparent, on doit avoir pour habitude de commencer par prendre son poids et par le mettre au régime déchloruré strict. Le poids primitif, comparé à ceux qui seront pris par la suite, permettra ainsi de juger des effets de la cure et du degré d'hydratation apparente ou invisible présenté par le malade.

Chez un sujet soumis à un régime qui ne contient que le sel de composition des aliments, on est toujours facilement renseigné sur le chiffre des chlorures ingérés. Si le malade est au régime lacté, le compte est facile à faire; il suffit de noter la quantité observée et de se rappeler qu'un litre de lait contient environ 1 gr. 60 de chlorures ; si le malade est à un régime mixte suffisant à sa ration d'entretien, on sait que l'on peut admettre qu'il absorbe environ 1 gr. 50 de chlorures naturels ; si la ration est restreinte, en ne comptant qu'un gramme environ pour les chlorures ingérés, on aura un chiffre assez approximatif pour établir un bilan en clinique.

Chez certains malades, dès le premier jour du régime, la chute du poids est déjà manifeste et continue les jours suivants ; c'est là l'indice d'une perméabilité relativement bonne. Chez d'autres, la déchloruration ne se produit pas immédiatement ; le poids reste alors stationnaire pendant quelques jours, oscillant de quelques centaines de grammes autour du chiffre primitif pour ne diminuer franchement que quelques jours après le début du régime.

Une fois installée, la déchloruration suit chez certains sujets une marche régulière, proportionnelle à la rétention ; en d'autres termes, elle va en diminuant à mesure qu'il reste moins de chlorures et d'œdèmes à chasser. La déshydratation se fait quelquefois avec une rapidité surprenante. Nous avons vu ainsi un de nos malades perdre jusqu'à 28 kilogrammes en dix-sept jours ; on assiste rarement à une telle débâcle d'eau et de chlorures, mais il est fréquent de voir tomber le poids de 8 à 10 kilogrammes en une semaine.

La déchloruration, quoique régulière, peut être beaucoup plus lente et ne se

chiffrer chaque jour que par une petite perte de poids. Certains malades mettront six semaines à évacuer graduellement les 12 à 15 kilogrammes d'eau d'hydratation que d'autres perdront en quinze à vingt jours.

Chez les malades qui se lèvent une partie de la journée, la déchloruration est en général plus lente et plus pénible. Les déchlorurations rapides ne s'observent guère que chez les malades gardant strictement le lit. Chez des sujets qui soumis à la cure de déchloruration restaient levés tout le jour, j'ai observé que les urines de la nuit, c'est-à-dire émises pendant la position couchée, étaient souvent plus abondantes et plus riches en chlorures que celles émises pendant le jour.

La déchloruration peut s'arrêter en route sans qu'on puisse toujours en saisir la raison. On voit ainsi des malades qui, après avoir perdu facilement quelques kilogrammes d'œdème, s'immobilisent dans un poids stationnaire et conservent encore de l'infiltration des membres inférieurs dont ne peut triompher le régime déchloruré, s'il n'est aidé par les diurétiques.

La déchloruration a parfois ses insuccès; ils ne s'observent guère que dans les cas complexes ou chez les malades qui étaient depuis longtemps déjà chargès d'œdèmes, lorsqu'ils ont commencé à se soumettre au régime et au traitement. Dans ces cas seulement, et lorsque tous les autres moyens ont échoué, on peut avoir recours à l'application de mouchetures ou de tubes de Southey, qui permettent quelquefois de retirer en un seul jour plusieurs litres d'œdème, mais c'est une méthode à n'employer qu'avec les plus grandes précautions, car on sait combien l'infection est à redouter au niveau des ulcérations de la peau sur des membres œdématiés.

Lorsque, après déshydratation complète, on a constaté que le poids était resté immobilisé depuis quelques jours, on peut, en tâtant prudemment la perméabilité rénale du malade, chercher jusque dans quelle mesure il est possible de rechlorurer son régime. Chaque cas à ce sujet comporte ses indications spéciales.

On commence par permettre au malade d'ajouter chaque jour à la composition de ses aliments la petite dose rigoureusement pesée de 2 à 3 grammes de sel. Déjà, suivant la façon dont s'est comportée la déshydratation pendant la cure, on peut souvent prévoir le plus ou moins grand degré de perméabilité retrouvée par le rein, mais les premières doses de chlorures additionnelles ne doivent pas dépasser 3 grammes chaque jour.

Si l'analyse montre que la quantité supplémentaire est régulièrement éliminée, on peut élever la dose progressivement jusqu'à 5 grammes, et même quelquefois 8 et 10 grammes. On est souvent surpris de la grandeur de la perméabilité retrouvée. Il faut, dans le régime, rester toujours au-dessous de la dose de tolérance. Alors même que la perméabilité semble se maintenir pendant de longues périodes, si le malade ne peut s'astreindre à mesurer le sel ajouté chaque jour pour la préparation de sa nourriture, il doit au moins faire choix d'aliments aussi peu

salés que possible, s'il veut éviter d'être surpris par les retours imprévus de l'imperméabilité.

Nous avons essayé de fixer la composition des régimes déchlorurés et nous avons passé en revue la liste des aliments qui peuvent entrer dans le menu d'un brightique à déchlorurer.

Une ration comportant 1500 calories et contenant 60 grammes d'albumine est suffisante à assurer la quantité d'azote nécessaire pour la conservation et la régénération des tissus. Chez les grands œdémateux, la quantité de boisson absorbée chaque jour doit être réduite à un litre et demi, parfois même à un litre.

Le régime ne saurait s'accommoder de menus immuables dans leurs parties constituantes, comme ceux que fournissent théoriquement quelques livres de diététique. La ration que nous proposons ne représente qu'une moyenne et la proportion des diverses substances qui la composent peut être sans cesse modifiée par le médecin, suivant la marche de la maladie, suivant la tolérance et suivant l'appétit des malades.

Elle doit être encore diminuée lorsque surviennent les symptômes qui font redouter l'azotémie; elle doit être augmentée, au contraire, chez les chlorurémiques qui, pleins d'appétit, reprennent la vie active après avoir vu, sous l'influence du régime déchloruré, s'effacer les œdèmes et disparaître les accidents qui en proviennent.

Pour assurer la ration d'entretien en chlorure de sodium, il suffit que notre alimentation contienne une dose minime de ce sel.

L'organisme ne perd qu'une très faible proportion des chlorures qui entrent dans la composition de nos humeurs et de nos tissus.

M. Ch. Richet estime, d'après des observations faites sur les éliminations de sujets à jeun, que la quantité de chlorure de sodium nécessaire peut être évaluée à 2 grammes environ par jour. Bunge prétend que l'addition de 1 à 2 grammes de chlorure de sodium suffit pour une alimentation moyenne. Nous sommes loin, on le voit, des 17 grammes par tête qui représentent en moyenne, d'après Dastre, la consommation quotidienne du sel en Europe.

Nous avons suivi des brightiques qui, laissés pendant de longs mois en équilibre chloruré avec une dose quotidienne de 2 grammes de sel, n'ont jamais présenté d'accidents pouvant être mis sur le compte de l'absence des chlorures alimentaires.

Des observations prises récemment sur eux-mêmes par des médecins tels que M. Ambard et M. André Mayer, qui ayant suivi pendant longtemps à l'état de santé un régime hypochloruré ont jour par jour minutieusement étudié leurs échanges,

mettent bien en évidence la tolérance de l'homme pour la restriction des chlorures alimentaires.

J'ai moi-même supporté pendant trente jours, sans le moindre malaise, un régime qui ne comportait pas plus de 1 gr. 50 de sel par jour.

Quoi qu'on fasse, jamais la privation de sel ne peut être absolue : ce corps est répandu dans la nature avec une profusion telle qu'aucune substance n'en est complètement dépourvue.

La petite quantité de sel naturellement contenue dans une ration physiologique peut suffire pendant longtemps aux besoins de l'homme sain ou malade. Le médecin peut donc sans craintes prescrire pendant de longues périodes des régimes déchlorurés aux brightiques et aux cardiaques.

Traitement de la néphrite syphilitique. *Société médicale des Hôpitaux*, 10 mai 1907, p. 466 et 471.

A propos de la néphrite syphilitique secondaire aiguë. IX[e] Congrès français de médecine, 14 octobre 1908.

Le traitement antisyphilitique agit différemment suivant qu'il s'agit de néphrite spécifique secondaire ou de néphrite tardive.

Dans la néphrite syphilitique secondaire qui éclate avec toute la séméiologie dramatique de la néphrite scarlatineuse, l'albuminurie peut rétrocéder et la maladie marcher vers la guérison par le simple repos et le régime déchloruré sans intervention du traitement mercuriel.

Ainsi, une malade entrée dans mon service en pleine éruption secondaire avec des œdèmes et 64 grammes d'albumine par litre, chiffre énorme que l'on ne constate que dans ces néphrites syphilitiques secondaires, n'avait plus que des traces d'albumine après cinq jours de lit avec régime déchloruré sans intervention d'aucun médicament; après huit jours, il n'y avait même plus trace d'albumine et les œdèmes s'étaient effondrés parallèlement. Le traitement mercuriel institué à ce moment sous forme d'injection quotidienne de 1 centigramme de biiodure fut alors bien supporté.

Il est des cas où l'action du mercure semble nocive. Ainsi, chez un malade atteint de néphrite syphilitique secondaire avec gros œdèmes et albuminurie moyenne oscillant entre 3 et 5 grammes, l'albuminurie augmenta légèrement sous l'influence du traitement spécifique, en même temps qu'apparurent rapidement des phénomènes d'intoxication mercurielle, si bien que l'on dut suspendre l'usage du médicament.

J'ajoute que beaucoup de cas de néphrite syphilitique secondaire terminés

par la mort avaient pourtant été traités par la médication mercurielle intensive. Je pense donc que le traitement hydrargyrique de la néphrite syphilitique secondaire peut avoir des dangers.

De la discussion engagée à ce sujet à la Société médicale des Hôpitaux, j'ai tiré cette conclusion que, dans la néphrite syphilitique secondaire, le traitement spécifique tantôt était sans action, tantôt avait un effet favorable, tantôt avait un effet nuisible. Avant d'essayer le traitement mercuriel, il est donc bon de laisser le malade pendant quelques jours au repos et au régime hypochloruré, pour voir si par ces simples moyens on n'assiste pas à la disparition rapide de l'albumine et à l'effondrement des œdèmes.

Recherches sur les échanges chlorurés et azotés chez les hypertendus avec ou sans albuminurie soumis aux courants de haute fréquence. En collaboration avec M. Challamel. *Association Française pour l'avancement des sciences. Congrès de Lyon*, 3 août 1906, p. 175.

Chez six malades hypertendus, nous avons étudié l'action exercée par les courants de haute fréquence sous forme d'auto-conduction sur la tension artérielle et sur les échanges chlorurés et azotés. Ces six malades étaient soumis à un régime alimentaire strictement pesé et toujours identique.

Le sphygmomanomètre de Potain ne nous a permis de constater que des diminutions de tension minimes et passagères. Nous n'avons jamais observé de pouls hypertendu ramené à la normale, même après 14 et 17 séances.

Pour se rendre compte de la valeur de la méthode, il est bon, avant d'appliquer le courant, de laisser la tension du malade s'équilibrer sous l'influence d'un repos ou d'un régime. C'est ainsi que l'un de nos malades, arrivé à l'hôpital avec une tension de 27, n'avait plus que 22 après quelques jours de repos. Laissé au même régime alimentaire et traité par l'auto-conduction, il a présenté, après quelques jours, une tension oscillant entre 20 et 21.

Chez deux sujets seulement, sous l'influence de la haute fréquence, nous avons noté une diminution de l'urée émise en vingt-quatre heures; chez les autres, l'élimination azotée n'a subi aucune modification, et chez les 6, l'élimination chlorurée est restée ce qu'elle était durant les séances de cage.

Polyurie hystérique et polychlorurie. En collaboration avec MM. Lemierre et Digne. *Gazette des Hôpitaux*, 28 février 1905, n° 25, p. 279.

Divers auteurs avaient admis que chez les polyuriques hystériques la teneur des urines en chlorures est en général non seulement très élevée, mais encore hors de proportion avec la quantité de sel ingérée dans l'alimentation. Cette proposition

était directement en opposition avec ce que nous savons des échanges chlorurés de l'organisme. L'étude de trois polyuriques hystériques, soumis pendant des périodes prolongées à un régime fixe et chez lesquels nous pouvions établir chaque jour avec exactitude le bilan des chlorures alimentaires et des chlorures éliminés par le rein, nous a montré qu'en réalité ces sujets ne font pas exception à la loi commune.

Le premier malade était déjà en voie d'amélioration quand il fut soumis à notre observation. Le volume de ses urines atteignait à certains jours jusqu'à 8 et 9 litres, tandis qu'à d'autres jours il oscillait entre 1 et 2 litres par vingt-quatre heures. L'élimination des chlorures a été absolument régulière : pendant la période de treize jours qu'a duré l'expérience, le chiffre du sel ingéré a correspondu exactement à celui des chlorures urinaires.

L'abaissement de la ration journalière de sel à un chiffre minime ne modéra en rien la soif, tandis que la polyurie persistait. Par contre, l'ingestion pendant deux jours de 31 grammes de sel aggrava notablement la polydipsie, et fit monter le volume des urines.

Au contraire, chez un deuxième polyurique, étudié en pleine période d'état, pendant quinze jours, les variations de la chloruration des aliments n'influèrent pas notablement sur la quantité d'urine rendue.

Là encore, le chiffre des chlorures éliminés fut identique au chiffre des chlorures ingérés,

Enfin, un troisième malade, polyurique hystérique avéré depuis plusieurs années, entra à l'hôpital, présentant, à la suite d'excès alimentaires considérables, de l'œdème des jambes, sans qu'on pût jamais déceler chez lui la moindre tare cardiaque ou rénale.

Dés qu'il fut au repos, la polyurie s'installa, variant entre 10 et 15 litres par vingt-quatre heures : la quantité de chlorures éliminés atteignit 80 grammes le premier jour et 35 grammes le deuxième, tandis que les œdèmes s'effaçaient. Ce chiffre énorme de 80 grammes de chlorures urinaires, également noté par MM. Mongour et Carles chez un polyurique hystérique, montre jusqu'où peut atteindre la perméabilité du rein pour le sel.

Quand l'équilibre chloruré fut rétabli chez ce malade, il demeura polyurique : la quantité d'urine rendue oscilla constamment entre 10 et 13 litres par vingt-quatre heures, ne subissant aucune influence du fait de la plus ou moins forte chloruration alimentaire.

Nous avons donc pu tirer de ces observations les conclusions suivantes :

Chez les sujets atteints de polyurie hystérique, l'excrétion chlorurée ne diffère en rien de celle des individus normaux. De même que la quantité d'urine correspond précisément à la quantité de liquide absorbée, le taux des chlorures urinaires se règle avec exactitude sur le taux des chlorures ingérés. En pratique, les polyuriques hystériques sont souvent des polychloruriques parce quo les caprices de leur appétit les poussent à consommer beaucoup de sel.

La polyurie et la polychlorurie sont deux phénomènes absolument indépendants l'un de l'autre. Les polyuriques nerveux urinent beaucoup parce qu'ils sont avant tout polydipsiques. Si on leur impose un régime hypochloruré, ils n'en restent pas moins polyuriques et polydipsiques, et la quantité des chlorures éliminés se proportionne à celle des chlorures absorbés. Les grands courants d'eau qui traversent l'organisme des polyuriques ne dépouillent donc pas leurs humeurs et leurs tissus des chlorures nécessaires au maintien de l'équilibre osmotique; le fait est à rapprocher de celui observé chez les animaux d'eau douce qui conservent fixe leur chloruration, tout en vivant dans un milieu dont l'action osmotique tend sans cesse à les déchlorurer.

Par contre, de même que, chez un homme sain, une consommation exagérée de sel détermine une soif intense et une augmentation de l'excrétion urinaire, de même, chez un polyurique en voie d'amélioration, l'ingestion d'une grande quantité de chlorures, en réveillant la soif, fait réapparaître, comme le prouve l'observation de notre premier malade, la polyurie concurremment à la polychlorurie.

HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

ÉTUDES SUR L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. En collaboration avec M. Rostaine, *Société de Biologie*, 18 février 1905, t. I, p. 321.

Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang d'un hémoglobinurique (Interprétation). En collaboration avec M. Rostaine. *Société de Biologie*, 25 février 1905, t. I, p. 372.

Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. En collaboration avec M. Rostaine. *Société de Biologie*, 4 mars 1905, t. I, p. 397.

Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. Différence des qualités du plasma dans l'hémoglobinurie paroxystique et dans certains cas d'hémoglobinurie paludéenne. En collaboration avec M. Rostaine. *Société de Biologie*, 24 février 1906, t. I, p. 406.

Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. En collaboration avec MM. Abrami et Brulé. *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, t. II, p. 346.

Troubles de l'élimination urinaire au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique. En collaboration avec M. Rostaine. *Société de Biologie*, 8 février 1908, t. I, p. 225.

I

Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. — Nous avons essayé, à l'aide des notions nouvellement acquises sur l'hémolyse, de pénétrer quelques points du mécanisme qui, au cours de l'attaque de certaines hémoglobinuries paroxystiques, permet à l'hémoglobine de diffuser du globule rouge dans le plasma pour produire l'hémoglobinémie, prélude du pissement d'hémoglobine.

Ces recherches nous ont conduits à l'étude d'un procédé de sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique.

La première malade qui a servi à nos recherches était en proie à des attaques d'hémoglobinurie typique qui survenaient à la moindre impression de froid. Chez elle, l'hémoglobinémie précédait l'hémoglobinurie.

Le sang recueilli au moment de la crise laissait transsuder un sérum rouge cerise, et le caillot, après vingt-quatre heures, s'effritait légèrement, présentant en partie cet état de redissolution décrit par M. Hayem. Enfin (c'est là un fait qui mettait hors de doute l'état d'hémoglobinémie), si on laissait tomber dans 5 centimètres cubes de liquide de Marcano XV gouttes de sang recueilli dans la veine pendant la crise, au moment précis où l'urine commençait à se colorer, on observait, après centrifugation immédiate, une teinte fortement rosée du liquide séparé du culot hématique.

L'étude du sang de notre malade nous a conduit à cette opinion que, chez elle, existait à l'état permanent une insuffisance de l'antisensibilisatrice que le sang renferme à l'état normal pour protéger ses propres globules, en neutralisant l'action de la ou des sensibilisatrices qu'il charrie constamment.

On sait que M. Bordet a fait connaître qu'il existe une substance spéciale, une antisensibilisatrice spécifique pour les globules d'une espèce donnée dans le sérum provenant d'animaux d'une espèce différente préparés par des injections d'hématies ou de sérum de la première espèce.

M. Besredka a montré que, si des hématies peuvent se conserver dans leur propre sérum ou dans un sérum de même provenance animale, c'est grâce à une antisensibilisatrice spécifique qui est impuissante à les protéger contre un sérum d'une espèce étrangère. Il a prouvé qu'un sérum humain protégeait les globules de l'homme même contre l'action dissolvante de l'hémolysine spécifique fabriquée en inoculant des hématies humaines à un animal. Il a établi que, dans les mêmes conditions d'expérience, un sérum animal n'exerçait aucune action protectrice.

En suivant exactement sa technique et en procédant par comparaison avec divers sérums animaux, nous avons constaté que le sérum de notre hémoglobinurique, recueilli en dehors des crises, était en général moins puissant que les autres sérums humains pour protéger les globules de l'homme contre leur hémolysine spécifique. Mais ce caractère, qui indique déjà un défaut d'antisensibilisatrice, a manqué parfois avec le sérum provenant de certaines crises.

On sait que le froid fait subir au sang des hémoglobinuriques des modifications que l'on peut apprécier pour ainsi dire expérimentalement. Ainsi Donath et Landsteiner ont montré que la célèbre expérience du doigt glacé due à Ehrlich pouvait être reproduite *in vitro* en dehors de l'organisme avec le sérum ou le plasma d'un hémoglobinurique.

Si on mélange des globules rouges humains quelconques avec le sérum ou le plasma oxalaté d'un hémoglobinurique recueilli en dehors des crises, et si, après

avoir exposé ce mélange pendant une demi-heure à o degré, on le transporte pendant deux heures à l'étuve à 37 degrés, on constate après ce temps une hémolyse très nette. Si le mélange est placé directement à 37 degrés, sans subir un refroidissement préalable, l'hémolyse ne se produit pas.

On peut réactiver par un sérum humain quelconque, fraîchement recueilli et non chauffé, des hématies lavées à l'eau physiologique, après avoir été impressionnées à froid par un sérum d'hémoglobinurique.

Nous avons pu ajouter à ces faits quelques constatations uouvelles Ainsi, avec le plasma de notre malade, même après une simple exposition de une minute ou de trente secondes au contact des hématies, nous avons obtenu l'hémolyse à l'étuve à 37 degrés. Après exposition du mélange une demi-heure même à 15 degrés, nous avons parfois obtenu encore une hémolyse très nette en mettant à l'étuve à 37 degrés.

Nous avons, d'autre part, suivant le jour de la prise, constaté quelques variations dans le phénomène. Parfois même, si l'on portait le mélange directement à l'étuve, sans l'avoir refroidi au préalable, l'hémolyse se produisait quand même, mais moins active et moins nette. Tantôt le plasma, le jour même où il avait été recueilli, agissait plus énergiquement que le sérum provenant de la même prise; tantôt c'était l'inverse; tantôt l'hémolyse n'apparaissait pas dans le tube de plasma et se présentait légère dans le tube de sérum ou inversement. Plus on s'éloignait du jour de la prise, plus le plasma ou le sérum de notre malade perdait le pouvoir d'hémolyser à chaud les globules qu'il avait impressionnés à froid. Toujours, dans ce cas comme dans les précédents, nous avons produit une hémolyse intense en réactivant le mélange après refroidissement avec un sérum humain non chauffé. L'hémolyse était toujours plus marquée si on réactivait avec un sérum neuf les hématies impressionnées à froid que si on les abandonnait à l'action cytasique du sérum d'un hémoglobinurique, même fraîchement recueilli.

L'expérience du refroidissement *in vitro* reproduit à peu près l'image de l'attaque d'hémoglobinémie développée sous l'influence du froid.

Si l'insuffisance de l'antisensibilisatrice est bien l'un des facteurs principaux de l'hémolyse, l'addition de cette antisensibilisatrice au sérum d'un hémoglobinurique doit lui enlever la propriété d'hémolyser les globules après contact pendant une demi-heure à la glace. Cette démonstration nous a été précisément fournie par les expériences suivantes :

Nous avons injecté à une série d'animaux des doses massives, trois ou quatre fois répétées, de sérums humains. Dans le sérum d'un animal ainsi préparé s'est développée une antisensibilisatrice spécifique pour le fixateur des globules rouges humains.

Or, une quantité minime de ce sérum, chauffé à 55 degrés pour le débarrasser de sa cytase, additionnée au plasma de notre hémoglobinurique, suffit, comme

nous avons pu l'établir, à lui enlever son pouvoir d'impressionner les globules rouges humains, après contact avec eux à froid.

Il suffit donc d'ajouter au plasma de notre malade une parcelle d'antisensibilisatrice pour voir disparaître son pouvoir hémolytique anormal.

L'antisensibilisatrice peut faire plus encore qu'exercer cette action préventive, elle peut même guérir *in vitro* des globules déjà sensibilisés à froid par le plasma d'un hémoglobinurique.

A des hématies sensibilisées à froid par le plasma de notre hémoglobinurique, on ajoute XX gouttes d'antisensibilisatrice et, après une heure de ce contact, on lave les globules à l'eau physiologique, on centrifuge et on ajoute XX gouttes d'un sérum humain non chauffé et récemment recueilli. Ce mélange porté pendant deux heures à l'étuve à 37 degrés, reste limpide ou ne montre que des traces d'hémolyse.

Les hématies, quoique sensibilisées à froid par le plasma de notre hémoglobinurique, se sont donc comportées dans cette expérience comme des globules normaux. L'antisensibilisatrice, en se fixant sur la sensibilisatrice, qui s'était elle-même attachée aux globules sous l'influence du froid, en a ainsi neutralisé l'action.

Nous avons donc ainsi établi que l'addition d'une certaine quantité d'antisensibilisatrice au plasma d'un hémoglobinurique peut entraver *in vitro* son action hémolysante anormale. Pour interpréter à l'aide de cette notion l'action spéciale exercée par le froid sur un mélange d'hématies humaines et de plasma hémoglobinurique, reprenons en détail l'analyse du phénomène.

Pendant la phase du phénomène qui se déroule à 37 degrés, on assiste à un acte cytasique banal. Nous avons vu qu'un sérum humain quelconque non chauffé l'accomplissait avec plus de force encore que le sérum même du malade.

C'est seulement pendant la phase du phénomène qui se déroule au froid que le sérum ou le plasma d'un hémoglobinurique impressionne d'une façon toute spéciale les hématies avec lesquelles il est en contact. La cytase, durant cette phase, n'intervient en aucune façon. Pour mettre le fait hors de doute, nous avons laissé vieillir pendant trois mois le sérum de notre hémoglobinurique dans un tube fermé à l'ouate s rilisée. Après ce temps, la cytase était complètement détruite dans ce sérum qui, sous l'influence du froid, impressionnait cependant les hématies aussi activement que le jour même de la prise. Il nous a suffi, en effet, de les réactiver après refroidissement avec un sérum neuf pour développer une hémolyse intense à l'étuve à 37 degrés.

Pendant la phase du refroidissement, ce ne peut être que la sensibilisatrice du plasma de l'hémoglobinurique qui se fixe sur l'hématie, mais par quel mécanisme?

Nous savons que, dans un sérum normal, la sensibilisatrice et l'antisensibilisatrice en état d'équilibre permanent neutralisent sans cesse leur action antagoniste.

Dans le plasma de l'hémoglobinurique. cet équilibre est, suivant nous, instable, mais se maintient tant que n'interviennent pas certaines causes, dont la plus fréquente est le froid. Sous l'influence du refroidissement, l'antisensibilisatrice, plus fragile, plus frileuse pour mieux dire, trahit sa faiblesse; elle ne suffit plus à neutraliser la sensibilisatrice qui, plus résistante, se libère de son action frénatrice pour se fixer en partie à froid sur les globules rouges.

Rappelons que, sous l'influence du froid, un phénomène de dissociation analogue s'observe normalement entre la sensibilisatrice et la cytase.

Ehrlich et Morgenroth ont montré, en effet, que si un sérum hémolytique renfermant les deux substances était mis en contact avec ses globules rouges correspondants, à une température oscillant entre o degré et 3 degrés, la dissolution n'avait pas lieu.

Dans ces conditions, la sensibilisatrice se fixe bien aux hématies, mais la cytase reste en solution, inutilisée.

C'est sans doute à une action du même ordre qu'est dû le fait jadis noté par Landsteiner, à savoir que certaines agglutinines agissent mieux à une température basse qu'à la température du corps humain; qu'en un mot, elles sont mieux absorbées à froid par les cellules correspondantes.

Si, au lieu d'exposer pendant une demi-heure seulement le mélange de globules rouges et de sérum d'hémoglobinurique, on prolonge leur contact à cette température pendant douze heures, on constate, comme l'ont vu Donath et Landsteiner, que les globules ont perdu le pouvoir de se laisser hémolyser à 37 degrés par leur propre sérum aussi bien que par un sérum neuf.

Certains jours, il nous a même suffi de prolonger pendant trois heures le contact à la glace, pour que l'hémolyse ne se produisît plus ensuite à 37 degrés. Ce fait d'apparence paradoxale prouve, suivant nous, que l'antisensibilisatrice surprise par le froid, ne subit qu'un engourdissement dont la sensibilisatrice profite pour se fixer immédiatement sur les hématies. Avec le temps, lentement, l'antisensibilisatrice, malgré sa torpeur à froid, finit par s'attacher à la sensibilisatrice déjà fixée sur les hématies et par en neutraliser les effets. On ne peut incriminer l'action du froid sur la sensibilisatrice puisque nous avons vu que, non seulement elle résistait à l'exposition à o degré, mais qu'elle se fixait même sur les hématies à cette température.

Reste à expliquer maintenant pourquoi le chauffage à 55 degrés du sérum d'un hémoglobinurique lui fait perdre la propriété de sensibiliser ensuite les hématies sous l'influence du refroidissement. Ce fait nous prouve tout d'abord que le processus qui se déroule à froid n'est pas dû à un excès de sensibilisatrice. En ce cas, une exposition préalable du sérum à 55 degrés ne lui enlèverait rien de ses propriétés si particulières; c'est, en effet, le propre d'une sensibilisatrice, on le sait, de résister jusqu'à 65 degrés.

Seule, la cytase du sérum est détruite à 55 degrés; or, nous avons surabon-

damment prouvé que la cytase n'a aucune action pendant la phase du refroidissement.

Si, pour expliquer la disparition du phénomène, on ne peut invoquer ni un excès de sensibilisatrice, ni la destruction de la cytase, il faut donc bien admettre que, pour modifier les propriétés spéciales du sérum d'un hémoglobinurique, c'est sur l'antisensibilisatrice qu'agit le chauffage à 55 degrés. De même que le froid engourdit pour un temps l'antisensibilisatrice, de même la chaleur régénérerait l'antisensibilisatrice en défaut, en la transformant suivant un processus invoqué par Ehrlich pour les complémentoïdes, dérivés des cytases chauffées entre 55 degrés et 60 degrés.

Ces recherches montrent toute la puissance qu'exercent *in vitro* les actions thermiques sur le sérum des hémoglobinuriques, et le fait qui émerge, c'est que dans le sang des hémoglobinuriques, en dehors des crises, comme pendant les crises, existe une insuffisance de l'antisensibilisatrice par rapport à la ou aux sensibilisatrices existantes.

II

Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. — Puisqu'il suffit d'ajouter *in vitro* une faible quantité d'antisensibilisatrice au plasma d'un hémoglobinurique pour enlever à cette humeur sa propriété spéciale de sensibiliser les hématies sous l'influence du froid, il était naturel de chercher si, en injectant à un hémoglobinurique un sérum antisensibilisateur spécifique, on n'empêcherait pas l'apparition du pissement d'hémoglobine que le refroidissement provoque chez un tel sujet.

Une première malade que nous avons suivie présentait des attaques typiques d'hémoglobinurie *a frigore*, qui en faisaient un sujet éminemment favorable à une telle étude. La sensibilité était telle que le moindre refroidissement provoquait une crise. Une promenade au jardin pendant dix minutes à une température de + 10 degrés suffisait à provoquer une attaque légère, une descente au jardin pendant trois quarts d'heure à une température de + 7 degrés faisait éclater une crise intense et prolongée.

La fièvre, la courbature et le frisson, lorsqu'ils existaient, ne se montraient qu'après l'apparition de l'hémoglobinurie, comme nous avons pu le constater, par la mise en place d'une sonde à demeure immédiatement après le début du refroidissement.

Nous pouvions en plongeant dans l'eau les mains de la malade graduer à volonté et avec une précision remarquable l'intensité et la durée de la crise qui variait exactement comme le temps d'immersion et le degré de la température de l'eau.

Ainsi l'immersion des mains pendant un quart d'heure dans une cuvette d'eau maintenue à + 15 degrés donnait à notre malade une crise légère d'hémoglobinurie débutant une heure dix environ après le début de la réfrigération. L'immersion des mains pendant une demi-heure dans l'eau maintenue à + 10 degrés provoquait une crise d'hémoglobinurie qui se prolongeait pendant plusieurs heures. L'attaque commençait en ce cas vingt-cinq à trente minutes après le début de l'immersion.

Nous avions là deux points de comparaison qui allaient nous permettre de juger avec une grande exactitude des résultats obtenus par l'injection à notre malade de sérums pourvus d'antisensibilisatrice.

Bien entendu, nous nous étions assurés, au préalable, que l'injection de doses successives de sérum de cheval normal était sans action sur la crise d'hémoglobinurie provoquée.

Le sérum dont nous avons fait usage pour nos injections préventives provenait d'animaux ayant reçu 3 ou 4 inoculations de sérum humain à doses massives et à intervalles espacés. Il était chauffé à 55 degrés avant d'être injecté.

Deux jours après l'injection de 25 centimètres cubes de ce sérum, les mains de la malade pouvaient être immergées pendant un quart d'heure dans l'eau à + 15 degrés, sans qu'elle ressentît le moindre malaise et sans que les urines cessassent de conserver une limpidité parfaite.

Après une seconde injection de 25 centimètres cubes, les mains purent rester immergées pendant cinquante minutes dans l'eau à + 10 degrés sans que l'on note le moindre symptôme anormal ou la moindre élévation thermique ; les urines ne présentaient pas la moindre teinte hémoglobinurique.

Le lendemain une sortie de vingt minutes à une température de + 3 degrés ne provoque ni hémoglobinurie, ni le moindre malaise.

Dix jours après l'inoculation, la résistance contre l'hémoglobinémie commence à faiblir légèrement. A cette date l'immersion des mains pendant un quart d'heure à + 15 degrés est toujours sans action, mais leur immersion pendant une demi-heure à + 10 degrés provoque une légère teinte rosée de l'urine très minime, très passagère et très tardive dans son apparition. La résistance se prolonge pendant quatre semaines environ et se perd au fur et à mesure que l'antisensibilisatrice s'échappe de l'organisme ; nous avons pu en mesurer pour ainsi dire la diminution quotidienne.

En forçant le refroidissement et en exposant la malade encore sous l'influence du sérum injecté à une température basse et prolongée, soit quarante minutes à + 3 degrés, nous n'avons pu faire apparaître la moindre trace d'hémoglobine dans les urines, mais nous avons vu éclater tardivement certains symptômes de la crise tels que le frisson et l'élévation de la température.

L'attaque a pu ainsi être dissociée, mais là encore l'action du sérum injecté s'est manifestée par l'absence de l'hémoglobinurie.

Les injections de sérum spécifique, dont l'action préventive était si efficace

contre l'hémoglobinémie chez notre malade, n'enlevaient cependant pas à son sang sa propriété anormale de sensibiliser *in vitro* les hématies humaines sous l'influence du froid. Ainsi le plasma de notre malade mis en contact à o degré avec des hématies humaines, puis transporté, toujours à leur contact, à l'étuve à 37 degrés, les hémolysait même après l'injection de 90 centimètres cubes de sérum faite en plusieurs fois.

Il est donc plus difficile de contrebalancer certains actes humoraux anormaux, lorsqu'ils sont réduits, hors de leur milieu naturel, à un simple conflit *in vitro* entre un sérum et des hématies dépaysées que lorsqu'ils se passent au sein même de l'organisme, où la connivence d'actes vitaux multiples vient sans doute en aide à la substance injectée.

Quelle que soit l'interprétation à adopter, l'intérêt de notre observation consistait en ce fait, que l'injection de notre sérum spécifique a rendu notre malade résistante à des températures qui auraient provoqué chez elle à coup sûr l'hémoglobinurie.

Chez cette hémoglobinurique dont nous pouvions mathématiquement graduer l'état d'hémoglobinémie suivant l'intensité et la durée du froid, nous avons vu avec quelle sûreté l'injection d'une dose de sérum préservait dans l'organisme les hématies contre l'action du froid mesuré.

Nous avons ainsi en consolidant le sang de notre malade réalisé contre certains actes hémolytiques une immunisation passive comparable par la rapidité de son installation et par la durée de son efficacité à celle que confère l'injection de sérums antimicrobiens.

L'organisme était d'autant mieux préservé que la dose inoculée était plus forte, et pour une dose injectée la résistance à l'hémoglobinémie était d'autant plus solide que le froid était moins intense et son action moins prolongée.

Toute l'étiologie de l'hémoglobinurie paroxystique ne se résume sans doute pas dans un simple phénomène de refroidissement; sa pathogénie est certainement plus complexe. Procédant tantôt du paludisme, tantôt de la syphilis, tantôt d'autres causes générales qui souvent nous échappent, l'hémoglobinémie est, en tout cas, l'acte fondamental dont l'entrée en scène est la cause des divers actes morbides qui caractérisent l'attaque d'hémoglobinurie.

Nous avons pu observer les bons effets de l'injection d'antisensibilisatrice chez une autre malade âgée de dix-huit ans, hémoglobinurique depuis l'âge de trois ans et qui présentait au froid une sensibilité telle, qu'à partir du mois de septembre de chaque année elle ne peut guère sortir sans avoir une crise d'hémoglobinurie. La violence de la crise variait suivant la durée et l'intensité du refroidissement. Elle commençait par une sensation de picotement au niveau des orteils; elle continuait par une sensation de froid aux pieds. Parfois, au moment où la crise éclatait, il apparaissait au niveau des membres inférieurs, soit un érythème ortié, soit des plaques ecchymotiques. Un frisson survenait lorsque l'hémoglobinurie atteignait

son maximum d'intensité, la malade éprouvait des douleurs lombaires violentes suivies d'une sensation de courbature intense.

Chez cette seconde malade comme chez la première, nous avons pu graduer l'intensité et la durée de la crise, suivant le temps de l'immersion des mains et suivant le degré de la température de l'eau. Ainsi, par simple exposition des mains pendant 15 minutes dans l'eau à + 10 degrés, on provoquait, 30 minutes après le début, une crise violente d'hémoglobinurie se déroulant pendant trois heures environ. Avant même l'apparition de l'hémoglobinurie dont le début était exactement précisé grâce à l'application d'une sonde à demeure, l'examen du sang tiré de la veine et recueilli dans le liquide de Marcano révélait l'hémoglobinémie préalable. On observait, en effet, une teinte rosée après centrifugation immédiate du mélange de sang et de liquide de Marcano.

Notons en passant qu'au cours des crises ainsi provoquées apparaissaient sur la peau des éléments éruptifs comparables à ceux observés au cours des crises spontanées. Sur les régions en contact avec l'eau se montrait, après dix minutes d'immersion, un œdème segmentaire donnant aux doigts un aspect boudiné, gonflant le dos de la main, empêchant toute flexion des phalanges et du poignet pendant plusieurs heures, quelquefois même pendant un jour tout entier. Sur la face et les avant-bras apparaissaient des taches érythémateuses et parfois ecchymotiques, s'affaissant presque immédiatement après que le refroidissement avait cessé.

Le sérum ou le plasma de notre malade, recueilli très fréquemment en dehors des crises ou pendant l'attaque, avait toujours présenté la propriété si particulière d'impressionner *in vitro*, sous l'influence du froid, les hématies avec lesquelles il était en contact.

En mélangeant, comme l'ont fait Donath et Landsteiner, le plasma de notre malade à des hématies humaines, en exposant ensuite le tout pendant une demi-heure à 0 degré, et ensuite pendant deux heures à l'étuve à 37 degrés, nous constations après ce temps une hémolyse très nette. Si le mélange était placé directement à 37 degrés sans subir un refroidissement préalable, l'hémolyse au contraire ne se produisait pas. Nous avons montré d'ailleurs que cette sensibilisation des globules rouges humains, sous l'influence du froid, était due à une insuffisance d'antisensibilisatrice dans le plasma des malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique.

On obtient des résultats plus saisissants encore en réactivant, par un sérum humain fraîchement recueilli et non chauffé, des hématies lavées à l'eau physiologique après avoir été impressionnées à froid par un sérum d'hémoglobinurique.

Sachant avec une exactitude rigoureuse quelle était l'intensité et la durée de la crise provoquée par l'immersion des deux mains, pendant un quart d'heure dans l'eau à + 10 degrés, il allait nous être facile avec ces points de comparaison,

de juger des résultats obtenus par l'injection à notre malade de sérums pourvus d'antisensibilisatrice.

Le sérum dont nous avons fait usage était celui d'un cheval préparé par l'injection intra-péritonéale de sérums humains, provenant de saignées thérapeutiques ou de sang placentaire.

Après injection de 200 centimètres cubes de ce sérum, faite en cinq fois et à deux jours d'intervalle, notre malade pouvait, deux jours après la dernière injection, conserver les mains à l'eau à 0 degré pendant quinze minutes sans que la moindre coloration anormale apparût dans les urines.

La dose nécessaire pour conférer l'immunité passive paraît être d'autant plus considérable que l'hémoglobinurique est plus sensible au froid. Plus il y a insuffisance d'antisensibilisatrice dans le plasma du malade, plus il est nécessaire d'augmenter la quantité de sérum antisensibilisateur qu'on lui injecte, pour prévenir l'attaque d'hémoglobinurie. On conçoit donc que chez notre dernière malade, très sensible au froid, on ait été obligé, pour prévenir l'attaque d'hémoglobinurie, d'introduire une dose d'antisensibilisatrice beaucoup plus considérable que chez la première que nous avions inoculée.

III

Différence des qualités du plasma dans l'hémoglobinurie paroxystique et dans certains cas d'hémoglobinurie paludéenne. — Le défaut d'antisensibilisatrice apparaît dans le plasma des sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique, comme un stigmate permanent facile à révéler *in vitro* par l'épreuve du refroidissement.

MM. Vincent et Dopter ont rapporté qu'avec le sérum d'un ancien paludéen atteint d'hémoglobinurie quinique, ils n'ont pas observé le phénomène de Donath et Landsteiner. Nous avons obtenu, simultanément, des résultats concordants chez des paludéens ayant souffert d'hémoglobinurie. Le plasma de ces sujets, contrairement à celui des malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique, était incapable de sensibiliser, sous l'influence du froid, des globules rouges humains mis à leur contact. Deux de nos malades avaient eu leur dernière attaque d'hémoglobinurie paludéenne au Congo, trois ans avant notre examen; un autre, examiné avec M. Marcano, avait eu des attaques d'hémoglobinurie paludéenne en Colombie; un autre, soigné dans notre service à l'hôpital Cochin, avait été pris, huit jours avant l'examen de son sang, d'une attaque d'hémoglobinurie suite de paludisme contracté au Sénégal; un autre enfin que nous avons pu étudier à Toulon le lendemain de son attaque d'hémoglobinurie, grâce à l'obligeance des médecins de

l'hôpital de la Marine, avait contracté le paludisme au Soudan. Cette attaque d'hémoglobinurie était la première dont le malade eût souffert.

Cette différence dans les qualités du plasma nous explique la différence d'action du chlorure de calcium chez les hémoglobinuriques paludéens et chez les hémoglobinuriques *a frigore*. M. Vincent a démontré que le chlorure de calcium peut prévenir ou arrêter la crise d'hémoglobinurie quinique chez les anciens paludéens. Or, à la première malade atteinte d'hémoglobinurie paroxystique dont nous avons rapporté l'histoire, nous avons fait ingérer régulièrement 6 grammes de chlorure de calcium par jour, et nous n'avons constaté aucune modification ni dans l'intensité, ni dans la durée des crises provoquées quatre jours et dix-huit jours après ce traitement. Chez cette malade, nous avions pu, par contre, provoquer à plusieurs reprises, par l'injection de sérum antisensibilisateur, une immunisation passive contre l'hémoglobinurie *a frigore*.

IV

Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. — Des faits que nous avons rapportés plus haut, il ressort que l'hémolyse des hématies au cours de l'hémoglobinurie paroxystique est le résultat d'une action plasmatique. Le processus qui au sein de l'organisme aboutit à l'hémolyse peut reconnaître une autre cause. Ainsi, dans les ictères hémolytiques, c'est la fragilité globulaire qui commande l'hémolyse. Le plasma des ictériques hémolytiques que nous avons observés ne présentait pas la moindre propriété hémolysante vis-à-vis les hématies humaines, alors même qu'elles avaient été soumises au préalable à l'épreuve de Donath et Landsteiner, c'est-à-dire alors même qu'elles avaient été frappées à la glace. Les hématies de ces malades présentaient au contraire une fragilité anormale facile à mettre en évidence au contact de solutions salines hypotoniques. Chez trois malades atteints d'hémoglobinurie *a frigore*, nous avons constaté au contraire que la résistance globulaire oscillait autour du chiffre normal.

Il nous a paru intéressant, prenant pour types l'hémoglobinurie *a frigore* et les ictères hémolytiques, de mettre ainsi en évidence la diversité des processus pouvant, dans l'organisme, aboutir à l'hémolyse qui relève tantôt d'un acte plasmatique, tantôt d'une fragilité globulaire.

V

Troubles de l'élimination urinaire au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique. — Ayant eu l'occasion pour les recherches précédentes de suivre cinq malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique, nous en avons profité pour étudier les troubles de l'élimination urinaire au cours de cette maladie et pour noter, en particulier, les courbes de l'élimination chlorurée et de l'élimination azotée. Nos divers examens ont été répétés plusieurs fois chez le même malade.

Au moment de la crise, les urines, comme l'ont montré MM. Courmont, Morel et André, s'appauvrissent rapidement en chlorures et leur point cryoscopique s'élève.

Chez tous nos malades, nous avons constaté, au contraire, que pendant la crise, le taux de l'urée s'élevait dans l'urine, à mesure que s'accentuait la teinte hémoglobinique, et redescendait autour de son chiffre primitif à la fin de la crise. Les oscillations de l'élimination de l'urée se font donc en sens inverse de celles que subit l'élimination des chlorures.

L'élimination de l'azote total, dans les cas rares où nous avons pu l'étudier, suivait dans son augmentation et sa diminution une marche sensiblement parallèle à celle de l'urée.

Le rapport azoturique ne subit que de très légères oscillations; il fléchit légèrement au moment où la coloration de l'urine atteint son maximum d'intensité.

Pour bien étudier ces échanges, il faut avec la sonde à demeure recueillir l'urine par petites fractions dès que les mains ont été immergées. Le malade doit être à jeun et ne doit, ni boire, ni manger, tant que les urines sont recueillies pour les analyses.

Le temps d'augment de l'urée dure souvent deux heures après le début du refroidissement; il est quelquefois moindre; il se prolonge parfois, au contraire, pendant trois heures ou trois heures et demie.

Dans vingt analyses sur vingt-quatre, nous avons noté cette dissociation entre la courbe de l'élimination des chlorures et celle de l'urée. Dans quatre cas seulement nous avons vu le chiffre de l'urée s'abaisser comme celui des chlorures en même temps que les urines montaient en couleur. Les malades, dans ces cas, avaient bu pendant la crise. Chez deux d'entre eux, l'abaissement de l'urée fut minime; chez les deux autres, au contraire, il fut très marqué. Dans l'un de ces deux derniers cas, de 34 grammes l'urée tomba d'une façon continue et progressive à 9 gr. 14 en cinq heures; les chlorures, après s'être abaissés et relevés suivant leur cycle habituel, étaient ensuite progressivement retombée à 1 gr. 52. L'acide urique dosé dans l'un de ces cas s'était constamment abaissé parallèlement à l'urée, de 0 gr. 58 son chiffre était tombé à 0 gr. 7.

En exposant dans l'eau froide les mains d'un hémoglobinurique, on peut graduer l'intensité de la crise, suivant le degré de l'immersion. En tâtonnant, on peut arriver chez certains sujets à déterminer une crise si légère qu'elle se traduit par une poussée d'albumine sans hémoglobinurie apparente, comme M. Chauffard en a rapporté un exemple.

Au cours des grandes attaques d'hémoglobinurie, l'albumine précède l'apparition et suit parfois de quelques heures la disparition de la matière colorante dans l'urine. De même, avant que survienne la teinte hémoglobinique apparaissent de légers flocons qui tombent au fond du tube, en même temps que se précipitent parfois des grains d'urate de soude en amas souvent considérables. Ces dépôts accompagnés de cylindres et parfois d'ombres globulaires continuent à se faire pendant la crise et ainsi que l'hémoglobinurie peuvent persister après la disparition de l'hémoglobinémie.

Nous avons vu plus haut comment on conférait une immunité passive momentanée aux hémoglobinuriques en leur injectant du sérum de chevaux préparés par l'inoculation de sérum humain. Lorsque cette immunité commence à fléchir, on obtient facilement des crises frustes réduites à la simple albuminurie. Nous sommes même parvenus, sous l'influence du froid, à ne produire chez un tel sujet qu'un dépôt floconneux avec décharge de cristaux uratiques, sans aucune trace d'albumine. L'examen de l'urine recueillie par fractions nous a montré ici encore, entre la courbe d'élimination des chlorures et la courbe d'élimination de l'urée, la dissociation que nous avons signalée plus haut. Le taux de l'urée qui était de 24 gr. 21 avant la crise monta à 26 gr. 13 pour redescendre à 23 gr. 66 après la crise. Les chlorures dont le chiffre était de 11 gr. 15 avant, descendirent à 10 gr. 21 et remontèrent à 11 gr. 71.

Dans un tel cas, pour expliquer les troubles de l'élimination urinaire pendant la crise, on ne pouvait incriminer l'encombrement des tubes par l'hémoglobine, par des cylindres ou des débris hématiques. On ne pouvait pas davantage invoquer l'action de la fièvre, la température de la malade étant restée identique, avant, pendant et après la crise. L'évolution des éliminations n'est d'ailleurs pas celle que l'on observe chez les fébricitants. D'autre part, chez la plupart de nos malades, la fièvre persistait encore quelques heures après que l'hémoglobinurie avait terminé son cycle et que l'élimination des chlorures et de l'azote avait fini de subir ses oscillations.

L'hémoglobinurie n'est donc pas le seul trouble d'élimination présenté pendant l'accès. L'albuminurie, comme on le sait depuis longtemps, est sa compagne habituelle. Elle peut apparaître avant le pissement d'hémoglobine et peut même lui urvivre pendant quelques heures. La teinte rouge de l'urine est souvent précédée, accompagnée et suivie de l'apparition de dépôts floconneux et de la précipitation de grains uratiques. Enfin, la crise se caractérise par une dissociation toute particulière des courbes de l'élimination des chlorures et de l'azote.

LES ICTÈRES D'ORIGINE HÉMOLYTIQUE

La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. En collaboration avec M. Philibert. *Gazette des Hôpitaux*, 19 septembre 1907, p. 1273.

Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Presse Médicale*, 19 octobre 1907.

Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, t. II, p. 346.

Types divers d'ictères hémolytiques, non congénitaux, avec anémie. La recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées. En collaboration avec M. P. Abrami. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1907, p. 1127.

Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques et expérimentales. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 novembre 1907, p. 1354.

Anémie grave mortelle chez une brightique azotémique. Hématies granuleuses avec résistance globulaire normale. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 décembre 1907, p. 1427.

A propos des hématies granuleuses. *Société médicale des Hôpitaux*, 20 décembre 1907, p. 1534.

Diversité des types d'hématies granuleuses. Procédés de coloration. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Société de Biologie*, mars 1908.

Les ictères d'origine hémolytique. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908, n° 4, p. 193.

Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Société de Biologie*, 11 avril 1908, t. I, p. 655.

Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique. En collaboration avec M. Joltrain. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1908, t. II, p. 465.

A propos du traitement ferrugineux chez les malades atteints d'ictères hémolytiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 30 novembre 1908, p. 418.

Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. En collaboration avec MM. P. Abrami et M. Brulé. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 juillet 1909, t. II, p. 73.

Biligénie hémolytique locale dans l'hémorragie méningée. En collaboration avec M. Joltrain. *Société de Biologie*, 12 juin 1909, et *Archives de médecine expérimentale*, 1909, n° 5, p. 641.

Biligénie hémolytique localisée à la peau, sur de larges plaques d'érythème noueux, sans extravasation sanguine. En collaboration avec M. René Bénard. *Société de Biologie*, 12 juin 1909, t. I, p. 950.

I

L'existence d'un ictère d'origine hémolytique, c'est-à-dire lié à une destruction exagérée des globules rouges, est depuis longtemps établie par les expériences des physiologistes. En soumettant des animaux à l'action hémo-toxique de toluylène-diamine, d'hydrogène arsénié, de morille rouge, Stadelmann, Afanassiew, Minkowski, avaient réalisé des ictères par déglobulisation massive. Jusqu'en ces temps derniers, ces faits étaient restés dans le domaine expérimental; nul n'avait démontré la réalité de tels processus, en pathologie humaine.

C'est à M. Chauffard que revient le mérite d'avoir ouvert en clinique le chapitre des ictères hémolytiques. Appliquant à plusieurs sujets atteints d'ictère congénital et familial, la méthode de Vaquez et Ribierre pour la recherche de la résistance globulaire, M. Chauffard montra que le sang de ces sujets présentait une hyporésistance considérable aux solutions salines. Cette constatation, qui séparait nettement ces ictères congénitaux des ictères d'origine hépatique, au cours desquels la résistance globulaire, loin d'être diminuée, est souvent au contraire augmentée, permettait, du même coup, de pénétrer plus profondément dans la pathogénie de ces affections; elle établissait que l'hémolyse est, dans ces cas, sous la dépendance d'une fragilité anormale des globules rouges. M. Chauffard mettait ensuite en évidence avec M. N. Fiessinger, un nouveau stigmate hématologique de l'ictère hémolytique congénital : la présence, dans le sang, d'un nombre considérable d'hématies granuleuses, décelables par le réactif de Pappenheim.

Quelques mois après le premier travail de M. Chauffard, nous avons montré, avec M. Philibert, que le processus hémolytique qui est à la base de l'ictère congénital relève bien uniquement de la fragilité globulaire, et que le plasma et le sérum des sujets atteints de cette affection sont sans action dissolvante sur les hématies. Nous avons fait voir, en outre, que cette fragilité globulaire ne se manifestait pas seulement en milieux hypotoniques, sous l'influence de l'eau distillée, mais que les hématies de ces malades étaient plus sensibles encore que les normales, à l'action des sérums humains étrangers.

Nous avons établi ensuite, par une série de recherches effectuées avec MM. Abrami et Brulé, que le cadre des ictères hémolytiques devait être considérablement élargi, et, qu'à côté du type congénital, il fallait compter avec des *formes acquises*, apparaissant au cours de l'âge adulte, sous des influences variables. En modifiant la technique de recherche de la résistance globulaire, en remplaçant l'étude du sang total par celle des *hématies déplasmatisées*, nous avons pu mettre en évidence, chez plusieurs malades offrant le syndrome clinique de l'ictère hémolytique, une fragilité globulaire qui, sans ce procédé de recherche, aurait passé inaperçue.

L'observation, longtemps poursuivie, de plusieurs sujets, atteints les uns d'ictère congénital, les autres d'ictère acquis, nous a permis de montrer que malgré la similitude de leurs symptômes fondamentaux, ces deux types diffèrent par un ensemble de caractères suffisant pour en légitimer la distinction. Nous avons pu, de la sorte, étudier avec précision les stigmates cliniques et sanguins de ces deux types morbides. Nous avons montré qu'ils devaient être séparés des ictères acholuriques relevant de la cholémie familiale de Gilbert. Le type clinique décrit par M. Hayem sous le nom d'ictère infectieux chronique splénomégalique, et dans lequel il a bien mis en valeur le syndrome caractérisé par l'ictère acholurique, la splénomégalie et l'anémie, entre, sans aucun doute, dans le cadre des ictères hémolytiques.

Nous avons retrouvé, dans les ictères hémolytiques acquis, les hématies granuleuses, dont MM. Chauffard et Fiessinger venaient de signaler la présence chez les congénitaux; et nous avons cherché à préciser les caractères cytologiques et la signification de ces éléments particuliers. Nous avons fait voir enfin qu'au cours des ictères acquis apparaît un stigmate sanguin bien spécial : l'auto-agglutination des hématies.

Depuis nos premières recherches, des observations nombreuses, publiées en France par MM. Chauffard, Chauffard et Troisier, Œttinger, Le Gendre et Brulé, Roque et Chalier, à l'étranger par MM. Micheli, Ritter von Stejskal, sont venues confirmer la description que nous avons donnée des ictères hémolytiques acquis, en même temps qu'elles ont permis d'y retrouver tous les caractères hématologiques assignés par nous à ces types morbides.

Cette étude des ictères hémolytiques, déjà intéressante au point de vue de la biologie générale, par les questions qu'elle soulève touchant les mécanismes de

l'hémolyse, de la biligénie, de la splénomégalie, l'est encore, et surtout, aux deux points de vue pratiques du *diagnostic* et du *traitement*.

Méconnaître la nature hémolytique d'un ictère, c'est exposer les malades à subir des médications et même, comme nous l'avons vu, des interventions chirurgicales dirigées contre une maladie hépatique, alors qu'il s'agit d'une maladie sanguine. C'est comme une maladie du sang qu'il faut traiter l'ictère hémolytique ; la thérapeutique anti-anémique nous a permis ainsi, dans deux cas, d'obtenir la guérison de sujets, dont l'affection datait de plusieurs années et semblait comporter, à certaines périodes, un pronostic fatal.

II

Les ictères hémolytiques acquis. Types cliniques. — A côté de l'ictère hémolytique congénital, type clinique remarquablement fixe, toujours identique à lui-même, les ictères hémolytiques acquis, que nous avons essayé de mettre en évidence, se caractérisent avant tout par la variabilité de leurs aspects, suivant les malades, comme suivant les périodes de la maladie.

Le syndrome ictère s'y présente avec des caractères identiques à ceux de l'ictère congénital : il relève, en effet, dans l'un et l'autre cas, du même processus hémolytique. Mais son évolution diffère essentiellement d'un type à l'autre.

On retrouve ainsi, chez les ictériques acquis, les symptômes assignés par M. Chauffard à l'ictère par fragilité globulaire des congénitaux : la jaunisse, plus ou moins intense, l'absence de décoloration des matières, l'acholurie, la splénomégalie, contrastant avec le volume et le fonctionnement réguliers du foie. Nous avons montré qu'à ces caractères s'en ajoute constamment un autre dont la signification pathogénique est à notre avis considérable : c'est l'absence, chez ces malades, de tout symptôme d'ordre bilio-toxique. Malgré la présence d'un ictère souvent très intense, et qui dure pendant plusieurs années, on ne note, chez de pareils sujets, ni prurit, ni bradycardie, ni xanthélasma. Bien plus, ils ne maigrissent pas, et leur observation montre ce phénomène, tout à fait inconnu dans l'histoire des ictères chroniques, de malades qui, par le seul effet d'un repos absolu, engraissent souvent dans des proportions considérables. Un des sujets que nous avons étudiés a vu ainsi, dans l'espace de neuf mois, son poids s'élever de 43 kil. 700 à 58 kil. 100, malgré la persistance d'un ictère accentué.

Il faut noter, d'autre part, que l'examen du sérum sanguin et des urines ne permet de déceler, chez ces malades, aucune trace de sels ou d'acides biliaires. Il s'agit donc là d'un ictère très spécial, lié à une cholémie purement pigmentaire.

Ce syndrome de l'ictère hémolytique évolue, dans les formes acquises que

nous avons décrits, avec des caractères bien différents de ceux de l'ictère congénital.

Apparaissant à l'âge adulte, en dehors de toute familialité, il survient parfois sans cause appréciable; dans d'autres cas, nous l'avons vu succéder à des phénomènes de rectite chronique, à des métrorragies profuses, à des hématuries vésicales rebelles.

Alors que dans le type congénital, le syndromo ictérique résume à lui seul toute la symptomatologie, et demeure invariable pendant la vie entière des malades, il est au contraire associé presque toujours, dans les types acquis, à d'autres syndromes qui donnent à l'affection une physionomie complexe. Le plus frappant de ces phénomènes associés est l'*anémie*. Dans l'ictère congénital, l'anémie, décelable cytologiquement, ne l'est pas cliniquement; les sujets qui sont atteints de cette affection sont, comme l'a dit M. Chauffard. « des ictériques, plus que des malades ». Il en va tout autrement dans les formes acquises. L'anémie s'y montre constante; elle peut y revêtir une intensité et une gravité exceptionnelles.

C'est ainsi que, chez une de nos malades, l'anémie prend une telle importance que l'affection qui, dans les périodes de calme, reproduit le tableau de l'*ictère splénomégalique* de Hayem, se rapproche, au moment de grandes poussées hémolytiques, de l'*anémie pernicieuse à forme ictérique*.

Chez une autre malade, nous voyons se greffer sur le fond morbide représenté par l'ictère chronique splénomégalique, des épisodes aigus graves, dont la symptomatologie complexe, faite d'anémie, de troubles cardiaques et hépatiques, rappelle celle des ictères infectieux ou des accidents cardio-hépatiques.

On voit combien l'aspect revêtu dans ces cas par l'ictère hémolytique diffère de celui de l'ictère congénital. Or, et c'est là encore un des caractères qui légitiment la distinction que nous avons établie entre ces deux types, les ictères acquis, malgré toute la sévérité de leur allure et la gravité de leurs symptômes, sont suceptibles de rétrocéder complètement et de disparaître, alors que pareille éventualité ne s'observe jamais, au cours de l'ictère congénital.

Déjà, dès le début de nos recherches, nous avons rapporté l'observation d'une malade, atteinte à l'âge de 34 ans d'ictère hémolytique et chez laquelle l'affection, après avoir évolué à la façon d'un *ictère catarrhal pleïochromique prolongé*, s'était terminée au bout de trois mois par la guérison complète. On pouvait penser qu'il n'en serait plus de même pour les ictères *hémolytiques chroniques*, développés déjà depuis plusieurs années, et dans lesquels la jaunisse, l'anémie, la splénomégalie peuvent revêtir une intensité exceptionnelle. Or, dans les deux cas auxquels nous avons fait allusion précédemment, nous avons assisté à la disparition progressive et complète de tous les symptômes morbides. La maladie durait dans le premier cas depuis deux ans, dans le deuxième depuis neuf ans déjà.

Cette terminaison, ainsi observée au cours des ictères hémolytiques acquis, même chroniques, montre suffisamment la différence qui les sépare des ictères

congénitaux. Il nous paraît important, d'autre part, de signaler que cette rétrocession complète de tous les symptômes a été obtenue, chez nos deux malades, grâce à une médication non pas antihépatique, mais antianémique, et que ce résultat vient encore démontrer la réalité de l'origine hémolytique que nous avions assignée à la maladie.

III

Le syndrome hématologique. — L'examen du sang qui, seul, permet d'attester la nature hémolytique d'un ictère, révèle un syndrome très spécial, bien différent de celui que l'on observe dans les ictères par rétention. Il est essentiellement caractérisé par deux éléments, dont l'un est la conséquence de l'autre : l'anémie et la fragilité globulaire.

Anémie. — Nous avons montré que l'anémie des ictériques hémolytiques se présente avec des caractères très particuliers, qui lui créent une place à part dans le cadre des anémies. Evoluant parallèlement à l'ictère, elle se montre légère, dans les cas où la jaunisse est peu accentuée, comme cela se voit chez les ictériques congénitaux, ou lors des améliorations plus ou moins durables qui s'observent dans les types acquis.

Le taux des globules rouges est alors très voisin de la normale, de même que leur richesse en hémoglobine. Un examen attentif vient montrer cependant que cette apparence du sang n'est maintenue que grâce à une rénovation myélogène incessante. Cette réaction hématopoiétique, extrêmement significative, puisqu'elle est le témoin direct et flagrant de la destruction permanente des globules rouges, se traduit par trois symptômes : l'*anisocytose*, hors de proportion avec le degré de l'anémie ; la *polychromatophilie*, qui peut affecter plus de 40 p. 100 des hématies ; enfin, la présence d'*éléments myéloïdes*, observée déjà par M. Chauffard chez les ictériques congénitaux, et qui contraste avec le taux à peu près normal des globules rouges.

D'ailleurs, si, à certaines périodes, le processus de déglobulisation est ainsi masqué par la rénovation sanguine, à d'autres périodes, au contraire, c'est la destruction qui l'emporte; on voit alors apparaître les signes d'une anémie plus ou moins profonde, et qui, dans certains cas, peut devenir extrême. C'est surtout au cours des ictères hémolytiques acquis que s'observent ces brusques poussées de destruction hématiques. Le sang de ces sujets est toujours dans un état d'équilibre instable, et sous l'influence de la fatigue, de l'effort, d'un écart de régime, on peut voir survenir chez eux des crises parfois formidables de déglobulisation.

C'est ainsi que, pendant plusieurs mois, le sang d'une de nos malades a présenté tous les caractères d'une anémie pernicieuse. Le chiffre des globules rouges oscillait autour de 1 à 2.000.000, s'abaissant même, à certain jour, à 850.000; le taux de l'hémoglobine était à 45. A cette hypoglobulie extrême venaient s'ajouter une valeur globulaire supérieure à l'unité, une anisocytose et une polychromatophilie intense, une forte poussée hématoblastique; enfin des éléments myéloïdes étaient mis en circulation en si grand nombre, que l'on comptait, à certains jours, 3 p. 100 de myélocytes et jusqu'à 15 p. 100 d'hématies nucléées.

Pareilles poussées de déglobulisation ont été observées, bien qu'à un degré moindre, chez nos autres malades. Ces alternatives incessantes de destruction et de réparation sanguines, dont l'évolution est parallèle à celle de l'ictère et de la splénomégalie, représentent un des caractères les plus saillants de l'anémie, dans l'ictère hémolytique acquis. Elles opposent encore ce type à l'ictère congénital, au cours duquel le sang offre un état remarquablement stable, comme si l'organisme des malades, suivant la remarque de M. Chauffard s'était en quelque sorte adapté à l'anémie congénitale et permanente.

Fragilité globulaire. Le procédé des hématies déplasmatisées. Fragilité des hématies en présence des sérums humains et des corps hémolytiques. Inactivité du sérum. — L'anémie, ainsi observée dans les ictères hémolytiques, n'est qu'un phénomène secondaire, lié à l'incessante destruction des globules rouges qui se fait chez ces malades. Leurs hématies présentent en effet un stigmate fondamental, *la fragilité globulaire*, que l'on peut mettre en évidence par différents procédés.

M. Chauffard, par le procédé de Vaquez-Ribierre, a vu chez un de ses malades l'hémolyse débuter à 0,52; chez un autre à 0,62. On sait qu'à l'état normal le sang commence à hémolyser dans une solution renfermant 0,42 à 0,48 de chlorure de sodium.

Nous avons montré de notre côté, qu'en modifiant la technique, en opérant non plus sur le sang total, mais sur les globules rouges débarrassés du plasma par décantation, en un mot sur les *hématies déplasmatisées*, il était possible de mettre en évidence une diminution plus grande encore de la résistance globulaire. Tandis que jamais, chez les individus normaux ou atteints d'ictères par rétention, on n'observe la moindre différence entre la résistance du sang total et celle des hématies déplasmatisées, il est au contraire facile de constater dans les ictères hémolytiques une diminution beaucoup plus marquée de la résistance, lorsqu'on fait usage des hématies déplasmatisées.

Au cours de l'*ictère congénital*, où la fragilité globulaire est déjà manifeste avec le sang total, elle s'accuse encore, avec les globules rouges isolés du plasma. Ainsi, chez l'une de nos malades, l'hémolyse débutait à 0,68 avec le sang total, et devenait intense à 0,54; avec les hématies déplasmatisées, c'est à 0,82 qu'elle débutait, à 0,66 qu'elle était intense.

C'est au cours des *ictères hémolytiques acquis* que le procédé des hématies déplasmatisées nous a fourni des résultats d'une importance capitale. Chez trois de nos malades, en effet, la résistance, recherchée à l'aide du sang total, s'évaluait, pendant presque toute la durée de la maladie, par les chiffres normaux de 0,46 pour l'hémolyse initiale, de 0,40 pour l'hémolyse intense. Avec l'emploi des hématies déplasmatisées, au contraire, l'hémolyse débutait aux environs de 0,60 et devenait intense à 0,66. Nous pouvions ainsi mettre en évidence, chez ces sujets, une fragilité globulaire qui, sans cette modification de technique, aurait passé inaperçue.

Nous nous sommes efforcé, dans une série de recherches, d'élucider le mode d'action de la déplasmatisation. Nous avons pu nous assurer que la fragilité particulière des hématies des ictériques hémolytiques, ainsi isolées du plasma, ne dépendait ni de la nature de la substance anticoagulante employée pour recueillir le sang, ni de la soustraction d'une antihémolysine spécifique qui serait présente dans la circulation de ces ictériques, et que la déplasmatisation aurait séparée des hématies. Nous avons pu montrer, en effet, que l'addition, aux hématies déplasmatisées, d'une faible quantité d'un sérum quelconque, humain ou animal, suffisait à leur restituer une résistance identique à celle qu'elles présentaient avant la déplasmatisation.

La fragilité globulaire, si facile à mettre en évidence dans l'ictère hémolytique, congénital ou acquis, ne se traduit pas seulement par la diminution de résistance du sang, total ou déplasmatisé, aux solutions hypotoniques. Elle se manifeste encore, comme nous l'avons établi, en *milieux isotoniques*, sous l'influence d'agents divers.

Nous avons montré, avec M. Philibert, que les globules rouges des ictériques congénitaux, mis au contact de nombreux *sérums humains*, normaux ou pathologiques, étaient parfois hémolysés par ces sérums, alors que les hématies prises comme témoins s'y conservaient intactes. Avec MM. Abrami et Brulé, nous avons retrouvé ce stigmate de fragilité chez les ictériques acquis, avec une fréquence et une intensité beaucoup plus considérables encore que chez les congénitaux. Pendant plusieurs semaines, aux périodes où l'ictère et l'anémie étaient très marqués, les hématies de nos malades subissaient, en quelques heures, la dissolution dans les sérums. Au contraire, au cours de 285 épreuves effectuées à l'aide d'hématies et de sérums humains quelconques, nous n'avons observé d'hémolyse que huit fois.

En outre, nous avons montré que les hématies des malades atteints d'ictères hémolytiques étaient beaucoup plus fragiles que les hématies normales à l'action de différentes substances hémolytiques, telles que *les sérums expérimentaux antihumains* ou *l'extrait concentré de têtes de sangsues*. La quantité de ces substances nécessaire pour hémolyser les globules rouges des ictériques se montre très inférieure à celle qui dissout les globules témoins.

L'ensemble des données précédentes est donc tout à fait concordant. Il établit que le processus hémolytique, dans les ictères congénitaux et acquis que nous avons étudiés, relève d'une fragilité anormale de globules rouges.

Cette conclusion est encore corroborée par ce fait que le sérum de tous ces sujets est, comme nous l'avons établi, dépourvu de toute action hémolytique et sur leurs propres hématies, et sur les hématies étrangères. Ces ictères par fragilité globulaire sont donc bien différents d'autres ictères, également hémolytiques, mais au cours desquels l'hémolyse relève de l'action dissolvante du plasma. Nous avons montré qu'il en était ainsi dans l'ictère qui suit parfois les grandes crises d'hémoglobinurie paroxystiques. Dans cette affection, la résistance globulaire demeure normale, et c'est l'action plasmatique qui, sous l'influence du froid, produit la dissolution des hématies qui aboutit à l'ictère. MM. Chauffard et Troisier ont montré récemment, par des observations très probantes, la différence qui sépare les ictères par fragilité globulaire des ictères hémolysiniques, dus à l'action de lysines en circulation dans le sang.

Hématies granuleuses. — Aux deux caractères hématologiques que nous venons de décrire dans les ictères par fragilité globulaire, s'en ajoute un autre, qui fait également défaut dans les ictères par rétention : *la granulation des hématies.*

Ce caractère a été mis en évidence par MM. Chauffard et Fiessinger chez les ictériques congénitaux. Ces auteurs, en traitant le sang étalé sur lames, et non fixé, par le réactif de Pappenheim, ont vu apparaître dans le protoplasma de certaines hématies un nombre plus ou moins considérable de granulations colorées en rouge par la pyronine. La proportion de ces hématies granuleuses atteignait 15 à 20 p. 100; chez des sujets normaux ou atteints d'affections diverses, elles étaient absentes, ou se montraient très rares.

Nous avons retrouvé ces hématies granuleuses en très grande abondance dans le sang de nos malades atteints d'ictère hémolytique acquis; elles faisaient au contraire défaut chez les ictériques par rétention.

Nous nous sommes efforcé, dans une série de recherches cliniques et expérimentales, de préciser les caractères cytologiques, la signification et la genèse de ces hématies granuleuses. Nous avons montré qu'il était très facile de les mettre en évidence à l'aide des colorations vitales par les bleus basiques, procédé qui permet en même temps la numération très exacte et la conservation parfaite de ces éléments.

Par leur aptitude à prendre les colorants basiques, ces hématies granuleuses se rapprochent des érythocytes ponctués, étudiés depuis longtemps au cours de certaines anémies et du saturnisme. Elles en diffèrent cependant, ainsi que nous l'avons montré, et par leur aspect morphologique, et par les procédés qui permettent de les colorer, et par leurs proportions respectives; les hématies granuleuses, colorables uniquement par les méthodes vitales, sont seules vraiment carac-

téristiques de l'ictère hémolytique ; alors que chez certains sujets atteints de cette affection le sang en contient jusqu'à 65 p. 100, il est impossible d'y déceler le moindre érythrocyte ponctué.

On aurait pu penser que l'état granuleux des hématies traduisait une altération particulière de ces éléments et pouvait ainsi rendre compte de la fragilité globulaire observée chez les ictériques hémolytiques. Les recherches que nous avons entreprises, parallèlement à celles de MM. Chauffard et Fiessinger, nous ont montré, au contraire, que les hématies granuleuses étaient des éléments de réaction médullaire. Non seulement, en effet, elles n'évoluent pas de façon parallèle à la fragilité globulaire, mais elles peuvent apparaître au cours d'états anémiques multiples, sans être commandées par elle. De même, on ne saurait établir aucun rapport entre le nombre des hématies granuleuses et l'intensité de la destruction sanguine. Au contraire, l'apparition constante des éléments granuleux au moment de la poussée rénovatrice qui suit, chez les animaux, les destructions sanguines expérimentales montre qu'il s'agit d'organites en rapport avec la réation myéloïde.

En soumettant des animaux à des injections hémolysantes d'eau distillée, plus simplement encore en produisant chez eux, par des saignées répétées, une anémie intense, nous avons vu les hématies granuleuses faire leur apparition lors de la réaction myéloïde, associées presque toujours à des globules rouges nucléés et à des myélocytes. MM. Chauffard et Fiessinger aboutissaient, de leur côté, à des constatations identiques chez les animaux anémiés par l'injection globulicide de sérum d'anguille. Ces auteurs ont même pu saisir sur le fait, dans la moelle osseuse, le passage des hématies nucléées granuleuses aux normocytes granuleux, mettant ainsi hors de doute la signification de ces éléments.

Auto-agglutination des hématies. — Il est un dernier symptôme hématologique que nous avons pu mettre en évidence chez tous les malades atteints d'ictère hémolytique acquis que nous avons examinés : c'est la propriété que possède le sérum sanguin d'agglutiner les globules du porteur. Ce phénomène de l'auto-agglutination des hématies, recherché à maintes reprises, par la méthode de Pagniez, s'est constamment manifesté, chez tous ces malades, avec une grande intensité. Par contre, il a toujours fait défaut chez les ictériques congénitaux qui ont été, jusqu'ici, examinés à ce point de vue. Il en est de même pour les sujets atteints d'ictère par rétention ou des maladies les plus diverses que nous avons étudiées.

Reproduction expérimentale du syndrome de l'ictère hémolytique. — Il était intéressant de rechercher si les symptômes si caractéristiques des ictères hémolytiques humains se retrouveraient au cours des ictères hémolytiques si faciles à obtenir expérimentalement par l'injection, à l'animal, de poisons du sang. Reprenant à ce point de vue les expériences anciennes de Stadelmann, d'Afanassiew, de Vast, nous avons pu, en injectant à des chiens des doses variables de toluylène-

diamine, reproduire chez eux un ictère hémolytique à marche lente, permettant la survie des animaux. L'étude du sang, au cours de ces ictères expérimentaux, nous a précisément montré des modifications identiques à celles que l'on observe dans les ictères hémolytiques humains. En même temps qu'apparaissait un ictère souvent très intense, nous avons constaté une anémie plus ou moins considérable ; la résistance globulaire s'abaissait parallèlement ; enfin, les hématies granuleuses, absentes avant l'injection, apparaissaient très nombreuses, atteignant dans un cas la proportion de 65 p. 100.

Ces résultats sont plus frappants encore, quand on les compare à ceux qu'on obtient au cours de l'*ictère par rétention expérimental*. En déterminant chez le chien un ictère par rétention, après résection du cholédoque, nous avons pu étudier au jour le jour les modifications survenues dans les caractères du sang. Jamais nous n'avons observé d'anémie ; la résistance globulaire, loin d'être diminuée, augmentait ; enfin, à aucun moment, on ne put déceler d'hématies granuleuses en circulation.

Rien n'est donc frappant comme l'opposition réalisée en clinique, et que l'on peut reproduire expérimentalement, entre les caractères respectifs du sang au cours de l'ictère hémolytique et au cours de l'ictère par rétention.

IV

Pathogénie. Splénomégalie post-hémolytique. Biligénie extra-hépatique. — L'observation, longtemps poursuivie, de nos malades atteints d'ictères hémolytiques nous a conduit à formuler plusieurs hypothèses pathogéniques, pour expliquer les différents caractères si spéciaux de ces affections.

D'après l'opinion la plus généralement admise, l'ictère hémolytique résulterait d'une maladie primitive de la rate. Selon cette théorie spléno-hémolytique, soutenue par M. Chauffard, l'altération de la rate entraînerait une anomalie dans la destruction du pigment sanguin ; le foie, excrétant une bile épaissie par sa trop grande richesse en pigments, en résorberait une partie dans ses vaisseaux, d'où l'ictère.

Pour nous, l'acte essentiel et primitif nous paraît être l'acte sanguin. Quelles que soient les causes qui lèsent le globule rouge et le rendent ainsi plus fragile, causes encore inconnues et qui peuvent être multiples, la fragilité globulaire a pour conséquence une hémolyse incessante. C'est de cette destruction permanente du sang que découlent tous les symptômes observés chez ces malades : l'anémie, la splénomégalie et l'ictère.

La *splénomégalie*, loin d'être primitive, n'est à notre avis qu'un phénomène secondaire, une conséquence de l'hémolyse. C'est une splénomégalie passive, en rapport avec l'énorme travail imposé à la rate encombrée de débris globulaires, et

analogue à celles que l'on observe à la suite de toutes les grandes destructions sanguines, cliniques ou expérimentales. Les constatations de Benjamin et Sluka, qui ont vu manquer la splénomégalie dans un cas d'ictère hémolytique familial, montrent bien que le symptôme n'est pas un élément nécessaire et primitif de la maladie. De même, nous avons observé une femme, atteinte d'ictère hémolytique acquis, et chez laquelle la splénomégalie n'est apparue qu'à une période avancée de la maladie. Enfin, les constatations anatomiques faites par MM. Vaquez et Giroux, dans un cas d'ictère congénital, ne plaident pas en faveur d'un processus actif de spléno-hémolyse ; la congestion splénique et la réaction macrophagique peu intense qu'ils ont observées sont bien plutôt, comme le font remarquer ces auteurs, le reflet d'une simple exagération de la fonction normale de la rate.

L'*ictère*, observé chez les hémolytiques, a été considéré jusqu'ici, nous l'avons vu, comme un véritable ictère par rétention intra-hépatique, dû à la résorption d'une bile phléiochromique. Personne ne met en doute qu'à certains moments, le foie ne doive secondairement souffrir, sous l'assaut continu de la pléthore pigmentaire, et que les troubles biligéniques qu'il commande alors ne puissent s'ajouter aux troubles d'origine hématique.

Mais on peut se demander si l'ictère ne relève pas avant tout, chez ces malades, d'une transformation de l'hémoglobine en pigments biliaires, effectuée en dehors du foie.

Le syndrome ictérique présente en effet, au cours de l'ictère hémolytique, des caractères tout à fait spéciaux, sur lesquels nous avons insisté à différentes reprises, et dont la signification nous paraît capitale. Ces caractères ne se retrouvent dans aucune des variétés d'ictère par rétention. Nous avons montré que, ni au point de vue clinique, ni au point de vue hématologique, on n'observait chez les ictériques hémolytiques de symptômes en rapport avec l'intoxication biliaire, c'est-à-dire avec la rétention non seulement des pigments, mais des autres matériaux de la bile, et en particulier des sels et acides biliaires. Tout se passe, chez ces malades, comme si les pigments seuls imprégnaient l'organisme, sans intervention aucune des autres principes de la bile, comme s'il s'agissait, en un mot, chez eux, d'une *cholémie purement pigmentaire*. Nous avons insisté sur ce fait que, malgré l'intensité de la jaunisse et malgré sa longue durée, jamais on n'observe chez les sujets qui en sont atteints le moindre signe d'intoxication biliaire; ni prurit, ni bradycardie, ni amaigrissement, symptômes qui pourtant peuvent apparaître au cours de l'ictère hépatique le plus léger, n'ont été constatés chez ces malades.

Cette absence totale d'intoxication taurocholique, de même que l'absence de sels et acides biliaires constatée dans le sérum et l'urine de ces sujets, ne sont pas des phénomènes fortuits et accidentels. Chez les six ictériques hémolytiques que nous avons observés depuis plusieurs mois et dont deux appartiennent au type congénital et quatre au type acquis, ces caractères de l'ictère se sont retrouvés constamment identiques.

Ces faits sont encore plus significatifs lorsqu'on les oppose à ceux que l'on constate au cours de certains syndromes, dans lesquels l'ictère ne relève pas d'une rétention biliaire à proprement parler, mais bien, comme dans la maladie de Hanot, d'une sorte de reflux intra-hépatique de la bile pléiochromique. La comparaison des deux états est d'autant plus légitime que c'est par un tel mécanisme que Stadelmann, Minkowski et tous les auteurs classiques expliquent la production de l'ictère hémolytique. Or, comme nous l'avons montré, les sujets atteints de maladie de Hanot, loin de présenter des symptômes hématologiques et cliniques analogues à ceux des ictériques hémolytiques, offrent au contraire un tableau identique à celui de l'ictère par rétention : chez deux malades, porteurs d'une cirrhose biliaire répondant absolument au type Hanot, nous n'avons en effet constaté ni anémie, ni fragilité globulaire; les deux malades présentaient au maximum tous les signes de l'intoxication biliaire, et en particulier le prurit, si intense chez l'un d'eux qu'il empêchait tout repos.

Il semble donc bien qu'au cours des ictères hémolytiques, le syndrome ictère soit en quelque sorte dissocié, et qu'il s'agisse simplement, dans ce cas, d'une imprégnation organique pigmentaire, sans intervention de sels ni d'acides biliaires. Ce fait nous paraît très difficile à comprendre, si l'on admet que l'ictère est d'origine hépatique et provient d'un reflux de la bile totale au niveau des canaux biliaires. Il s'explique, au contraire, aisément si l'on pense que l'ictère prend naissance en dehors du foie, par un processus auquel ne participe pas la cellule hépatique. Là est sans doute la raison des caractères si spéciaux du syndrome ictérique présenté par nos malades, et en particulier de l'absence de tout symptôme en rapport avec l'intoxication taurocholique.

Jusqu'ici, en effet, il semble que la cellule hépatique soit indispensable pour produire des sels biliaires; et, pas plus *in vivo* qu'*in vitro*, on n'a pu observer la formation de ces substances en dehors du foie. Il en va tout autrement de la formation des pigments biliaires; la réalité d'une biligénie extra-hépatique est aujourd'hui démontrée de façon certaine.

La mutation de l'hémoglobine en bilirubine est depuis longtemps établie, au niveau des vieux foyers hémorragiques, par Langhans, Quincke. MM. Sabrazès et Muratet, Froin, Guillain et Troisier, Castaigne et Weil ont observé pareille transformation, accompagnée de production d'urobiline, dans les épanchements hémorragiques des méninges et de la plèvre. Nous avons nous-même relaté les mêmes faits avec M. Joltrain, dans un cas d'hémorragie méningée; et nous avons, de plus, rapporté avec M. Bénard un cas de biligénie locale, au cours d'un érythème noueux, fait prouvant de façon manifeste que les pigments biliaires peuvent se former aux dépens de l'hémoglobine, dans le sang non extravasé.

Il est important de remarquer qu'au cours de tous ces cas de biligénie hémolytique locale, le processus est identique à celui que l'on observe dans l'ictère hémolytique. Non seulement on ne constate pas dans ces exsudats la formation de

sels et acides biliaires. mais l'étude de la résistance des hématies extravasées a permis à MM. Guillain et Troisier d'établir que l'hémolyse se produit localement sous le même mode que dans les ictères par fragilité globulaire. Il s'agit bien, suivant l'expression de ces auteurs, de véritables « ictères hémolytiques locaux ».

Tous ces faits apportent, on le voit, un argument sérieux à l'opinion que nous défendons sur l'origine extra-hépatique de l'ictère hémolytique.

On a objecté, à cette conception d'un ictère vraiment hématogène, l'exemple de l'hémoglobinurie paroxystique, au cours de laquelle, bien qu'il y ait une destruction sanguine assez intense pour aboutir à l'hémoglobinémie, l'ictère n'apparaît qu'exceptionnellement. Nous ne pensons pas que l'on puisse comparer de la sorte deux processus hémolytiques aussi différents que celui de l'ictère hémolytique et celui de l'hémoglobinurie paroxystique. La rareté de l'ictère, dans cette dernière affection, peut, croyons-nous, se comprendre de la façon suivante :

La mutation de l'hémoglobine en bilirubine n'est pas un phénomène immédiat ; quel que soit le lieu de cette transformation dans l'organisme, elle nécessite, pour se produire, un temps plus ou moins long. Or, au cours de la crise d'hémoglobinurie, la présence de l'hémoglobine dans le sang n'a qu'une durée quasi instantanée, si bien que la réalité même de l'hémoglobinémie a été longtemps méconnue par de nombreux auteurs. L'hémoglobine mise en liberté pendant la crise ne séjourne pas dans l'organisme ; elle est aussitôt éliminée par les urines, et rapidement cette élimination est complète. L'ictère n'a pas le temps d'apparaître. Le processus est donc bien différent de celui des ictères hémolytiques, au cours desquels la destruction des hématies se prolonge sans discontinuer, durant de longues années.

D'ailleurs, lorsqu'au cours des grandes attaques d'hémoglobinurie, avec coup de froid prolongé, l'élimination de l'hémoglobine par le rein est insuffisante, on peut voir l'ictère apparaître. C'est ce que nous avons constaté chez deux malades atteints d'hémoglobinurie *a frigore*, et qui, à la suite de grandes attaques, présentent parfois de légères poussées d'ictère.

V

Traitement de l'ictère hémolytique par la médication martiale. Rétrocession de l'ictère hémolytique acquis. — La thérapeutique idéale de l'ictère hémolytique serait celle qui ferait disparaître la fragilité globulaire, ou supprimerait les causes qui l'engendrent. A défaut de cette thérapeutique pathogénique, nous avons pensé que la médication spécifique du globule rouge, le traitement ferrugineux, pourrait venir en aide à l'effort hémo-rénovateur de l'organisme et produire des modifications importantes de la formule sanguine. Nous avons donc soumis nos malades, congénitaux et acquis, à l'absorption prolongée de protoxalate de fer.

Chez les ictériques congénitaux, le traitement martial a déterminé, très rapidement, une augmentation relativement considérable du taux des globules rouges et de l'hémoglobine, mais ce résultat, malgré la persistance de la médication, ne s'est pas maintenu.

Il en a été tout autrement chez les deux ictériques du type acquis que nous avons étudiés à ce point de vue. Sous l'influence longtemps protongée du repos, de l'alimentation substantielle et du fer, nous avons assisté chez ces deux malades à une disparition tellement complète et prolongée de l'ictère hémolytique que l'on peut prononcer le mot de guérison. Cette guérison, qui a porté non seulement sur l'ensemble des symptômes cliniques, mais encore sur tous les stigmates sanguins, est d'autant plus remarquable que, dans l'un et l'autre cas, l'infection revêtait une évolution chronique et une allure de haute gravité. Chez l'une de nos malades, l'ictère hémolytique durait depuis neuf ans; il simulait à certaines périodes l'anémie pernicieuse à forme ictérique. Chez l'autre, la maladie évoluait depuis deux ans et, à plusieurs reprises, nous avait fait craindre une issue fatale.

Après un an de traitement par le fer, non seulement l'ictère, la splénomégalie, l'urobilinurie, les signes anémiques ont complètement disparu, mais les stigmates hématologiques eux-mêmes, si accusés pendant toute la période active de la maladie, ne se retrouvent plus. Le sang a récupéré ses caractères normaux.

Cette guérison se maintient depuis près d'un an. Nous avons pu suivre, au jour le jour, l'évolution de la maladie vers l'état normal, et nous avons montré que cette évolution avait, dans l'un et l'autre cas, revêtu une marche particulière. La régression des symptômes cliniques a été la première à se produire, et pendant toute une période, malgré la disparition de l'ictère et de la splénomégalie, le sang n'en continuait pas moins à présenter les caractères de l'anémie hémolytique. Lorsque ces caractères ont, à leur tour, disparu, ils n'ont pas tous suivi, dans leur régression, une marche parallèle. L'hypoglobulie fut le premier signe qui s'effaça; puis ce furent les symptômes de rénovation sanguine. Pendant quelque temps, deux stigmates hématiques se retrouvèrent seuls chez nos malades, bien que très atténués : la fragilité globulaire et l'auto-agglutination des hématies. Tous deux ne tardèrent pas à disparaître, et le sang récupéra ainsi entièrement ses caractères normaux.

Cette guérison, ainsi observée aux cours des ictères hémolytiques acquis, montre bien toute la différence qui sépare ces formes de l'ictère congénital, affection essentiellement chronique et qui ne prend fin qu'avec la vie des malades.

ÉPANCHEMENTS PURIFORMES ASEPTIQUES DES MÉNINGES ET DE LA PLÈVRE

MÉNINGITES ET ÉTATS MÉNINGÉS

ÉOSINOPHILIE PLEURALE

ÉPANCHEMENTS PURIFORMES ASEPTIQUES DES MÉNINGES ET DE LA PLÈVRE AVEC POLYNUCLÉAIRES INTACTS

BÉNIGNITÉ DU PRONOSTIC

Liquide céphalo-rachidien puriforme au coura de la syphilia des centres nerveux. Intégrité des polynucléaires. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 juin 1906, p. 645. En collaboration avec MM. Lemierre et Boidin.

Épanchement puriforme aseptique des méninges avsc polynucléaires intacts. Bénignité du pronostic. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 30 avril 1907, p. 504. En collaboration avec M. Philibert.

Pleurésies puriformes aseptiques. Intégrité des polynucléaires de l'épanchement. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1906. En collaboration avec M. Gougerot.

Épanchements puriformes aseptiques de la plèvre à polynucléairea intacts. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 9 juillet 1907, t. LVIII, p. 36. En collaboration avec M. Gougerot.

A propoa ds la polynucléoae aseptique du liquide céphalo-rachidien au coura des otites suppurées. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juillet 1907, p. 848.

A propos des épanchsmenta puriformes. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 24 juillet 1908, t. VI, p. 202.

Epanchement puriforms aseptique dss méninges avec polynucléaires histologiquement intacts. Bénignité du pronostic immédiat. Guérison malgré l'intsnsité et la longue durée des troubles méningés. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 février 1909, p. 363. En collsboration avec M. Etienne Brissaud.

I

Épanchement purulent n'est pas toujours, comme on le croit généralement, synonyme d'épanchement septique. Dans la grande majorité des cas, l'aspect purulent d'un liquide témoigne d'une origine microbienne, mais on observe parfois en clinique des liquides louches, qui restent stériles depuis leur apparition jusqu'à leur résorption.

Le pus aseptique ne comporte pas le pronostic sévère du pus microbien; il est donc utile de savoir les distinguer l'un de l'autre, aujourd'hui surtout que la pratique des ponctions exploratrices nous fait reconnaître des épanchements purulents plus fréquemment que par le passé.

Les recherches bactériologiques permettent bien d'établir l'absence de micro-organisme dans le pus aseptique, soit par l'examen direct, soit par les cultures, soit par les inoculations, mais il faut toujours un certain temps pour connaître l'ensemble des résultats obtenus, et, quand ils sont négatifs, on peut toujours se demander si le pus, actuellement aseptique, n'était pas microbien à son origine.

J'ai essayé de montrer avec MM. Lemierre et Boidin, puis avec M. Philibert, la valeur d'un caractère particulier tiré de l'examen cytologique des liquides puriformes épanchés dans les méninges. J'ai insisté plus tard sur ce même caractère retrouvé avec M. Gougerot dans la suppuration aseptique de la plèvre.

Dans les liquides purulents septiques, les polynucléaires avariés à la suite de la lutte soutenue contre les microbes et leurs toxines présentent les déformations de leur noyau et de leur protoplasma qui caractérisent les globules de pus; dans les liquides puriformes aseptiques, au contraire, les polynucléaires accumulés, n'ayant eu aucun assaut offensif à soutenir, conservent toute la pureté de leurs contours et toute l'intégrité de leur noyau. Cette opposition entre l'état des polynucléaires du pus septique et du pus aseptique est une conséquence des lois de la phagocytose de Metchnikoff.

La distinction est importante à établir, car l'assurance de l'asepsie d'un liquide puriforme entraîne un pronostic remarquablement bénin.

II

Épanchement puriforme des méninges. — J'ai rapporté tout d'abord avec MM. Lemierre et Boidin l'observation de deux malades chez qui la ponction lombaire avait donné issue à un liquide puriforme aseptique avec intégrité des polynu-

cléaires qui le peuplaient. Cet aspect trouble du liquide constaté pendant l'évolution d'accidents aigus disparut rapidement en même temps que les symptômes cliniques alarmants. Dans le premier cas, il s'agissait d'une malade prise brusquement de crises épileptiques subintrantes, au cours d'une hémiplégie syphilitique datant de quatre ans. Ces crises passagères disparurent rapidement sous l'influence des traitements mercuriel et bromuré associés. Dans la seconde observation, on était en présence d'accidents cérébraux aigus et de cécité corticale chez un syphilitique qui avait déjà présenté au préalable quelques phénomènes cérébraux passagers et des troubles oculaires sous forme d'hémianopsie. Ces accidents aigus disparurent sous l'influence du traitement antisyphilitique et la vue réapparut dans la moitié seulement du champ visuel.

Dans ces deux cas l'aspect puriforme du liquide céphalo-rachidien, constaté au milieu de symptômes alarmants, aurait pu égarer le diagnostic et faire penser à une méningite aiguë d'origine microbienne.

Avec M. Philibert, j'ai observé une jeune malade qui fut prise brusquement de céphalée atroce avec fièvre, mal de gorge, raideur de la nuque, signe de Kernig et exagération des réflexes.

Le liquide retiré par la ponction, le sixième jour, avait à première vue l'aspect louche et puriforme, si bien que son aspect macroscopique semblait imposer le diagnostic de méningite cérébro-spinale. Les polynucléaires que contenait ce liquide étaient normaux et les examens sur frottis aussi bien que les résultats négatifs des ensemencements donnèrent bien la preuve de son asepsie.

La céphalée, jusque-là invincible, céda d'ailleurs immédiatement après la ponction lombaire, et le lendemain la température était tombée à la normale pour ne plus s'élever par la suite.

Une ponction lombaire pratiquée le troisième jour de l'apyrexie donna issue à un liquide clair avec formule lymphocytique. Ici encore, l'afflux leucocytaire qui avait provoqué l'aspect puriforme a donc été très passager. Ces épanchements puriformes sont aussi fugaces que la congestion sous-jacente qui les commande.

J'ai suivi avec M. Etienne Brissaud une malade qui était entrée dans notre service avec une température à 40 degrés et un pouls à 60, avec une céphalée atroce, de la photophobie, des cris hydrencéphaliques, de l'inégalité pupillaire, du Kernig, des contractures douloureuses de la nuque. Un syndrome méningé si marqué, accompagné d'un tel appareil fébrile, semblait imposer le diagnostic de méningite tuberculeuse. Une ponction lombaire faite le jour même de l'entrée ramena un liquide puriforme qui, à première vue, semblait celui d'une méningite cérébro-spinale infectieuse. Un simple coup d'œil jeté sur les préparations colorées faites avec le culot de centrifugation du liquide ponctionné nous révéla la présence de polynucléaires intacts. On pouvait en conclure à l'asepsie du liquide qui fut démontrée d'ailleurs par les recherches bactériologiques.

Les jours suivants, la température persistait à 40 degrés et les symptômes

méningés restaient si impressionnants par leur intensité que nous nous demandions si le bon pronostic que nous avions porté en raison de l'intégrité des polynucléaires n'allait pas se trouver en défaut. Or, dix-huit jours après le début des premiers symptômes, soit dix jours après l'entrée dans notre service, les phénomènes douloureux s'atténuaient, l'état général s'améliorait; le lendemain, la défervescence commençait et, après vingt-six jours d'évolution, la température était définitivement revenue à la normale et les troubles méningés avaient complètement disparu.

Une troisième ponction fut pratiquée la veille du jour où la température tombait définitivement. Le liquide, comme c'est la règle à cette période, était levenu clair et une lymphocytose abondante avait remplacé la polynucléose des premiers jours.

Une telle évolution montre une fois de plus la bénignité de ces épanchements puriformes aseptiques.

La syphilis des centres nerveux est le facteur qui, jusqu'ici, a été le plus souvent reconnu à l'origine des épanchements puriformes à polynucléaires intacts des méninges. C'est elle, nous l'avons vu, qui était en cause dans les premières observations que nous avons publiées avec MM. Lemierre et Boidin. En règle générale, on doit avant tout penser à la syphilis en présence d'un processus méningé à étiologie imprécise. Il faut savoir cependant qu'on ne la trouve pas toujours dans les antécédents des sujets atteints de méningite puriforme. Nous n'avons pas pu, en tout cas, la déceler chez les malades observés avec M. Philibert et avec M. Étienne Brissaud. L'enquête étiologique est d'ailleurs restée impuissante à nous renseigner d'une façon précise sur la cause des états méningés développés dans ces deux cas. Aucun d'eux n'était accompagné d'otite suppurée comme dans l'observation de M. Rist ou comme dans celle de MM. de Massary et Pierre Weill; rappelons qu'à propos de la communication de M. Rist, nous avons émis l'hypothèse que dans les cas de ce genre, une zone de défense avait le temps de s'organiser autour du foyer bactérien localisé au niveau du rocher et que la polynucléose aseptique du liquide ne devait traduire au niveau de la méninge qu'un état de congestion péri-inflammatoire n'ayant rien de spécifique.

III

Épanchement puriforme de la plèvre. — J'ai observé avec M. Gougerot des épanchements puriformes aseptiques de la plèvre, soit dans le cours d'une pneumonie, soit à la suite d'infarctus pulmonaires d'origine cardiaque. Les épanchements puriformes aseptiques de la plèvre, quoique beaucoup plus rarement observés que les

épanchements septiques, méritent d'être connus, car ils peuvent donner le change avec une pleurésie pneumococcique.

Au cours d'une pneumonie l'aspect purulent du liquide est d'autant plus inquiétant que l'épanchement survient parfois au cours d'hépatisations graves, hyperthermiques et adynamiques apparues pendant l'évolution d'une grippe. La présence de polynucléaires intacts permet d'affirmer immédiatement une pleurésie aseptique qui rétrocédera spontanément.

Chez un de nos malades, on retire de la plèvre au 7e jour d'une pneumonie 100 centimètres cubes d'un liquide louche à polynucléaires intacts. Le 10e jour, les signes d'épanchement avaient complètement régressé et le 12e jour des ponctions répétées restent complètement négatives; le liquide puriforme était aseptique et à polynucléaires intacts.

Chez un autre malade, la défervescence apparut dès le lendemain de la ponction et les signes d'épanchement avaient disparu deux jours plus tard.

Chez une autre malade, enfin, c'est au 5e jour d'une pneumonie que nous avons retiré 60 centimètres cubes d'un pus jaune verdâtre opaque, très fibrineux, avec intégrité des polynucléaires. La défervescence se fit le 8e jour; l'épanchement se résorba rapidement, laissant subsister quelques frottements durant quelques jours.

L'opposition est frappante avec les épanchements purulents à pneumocoques qui ne cèdent guère qu'à l'opération de l'empyème avec thoracotomie.

Chez un homme atteint de phlegmon sous-phrénique post-appendiculaire avec épanchement pleural droit développé secondairement par contiguïté, nous avons pu saisir le contraste que présente l'évolution des liquides puriformes aseptiques à polynucléaires intacts et des liquides purulents ou séro-purulents microbiens à polynucléaires lésés. La collection sous-phrénique était purulente, fétide et contenait des quantités innombrables des germes les plus variés, aérobies ou anaérobies. Les polynucléaires étaient avariés; leur protoplasma était grenu, désagrégé, à limites diffuses, et leur noyau était en pyknose. La collection pleurale était peu abondante, mais louche et caractérisée par la présence de polynucléaires intacts; les examens sur lames, les cultures sur gélose et sur bouillon ascite, les inoculations aux cobayes et aux souris affirmaient par leurs résultats négatifs l'asepsie de ce liquide puriforme retiré de la plèvre. La collection sous-phrénique avait à travers le diaphragme déterminé par contiguïté une irritation mécanique qui était restée aseptique. Ainsi, sur ce même malade, à travers le même point de la paroi, la ponction superficielle retirait le liquide sus-phrénique pleural qui, bien que puriforme, était aseptique et à polynucléaires intacts; la ponction profonde retirait, au contraire, un liquide sous-phrénique purulent, septique, à polynucléaires avariés. Le diaphragme séparait ainsi ces deux pus si différents par leur composition et leur pathogénie. L'évolution de ces deux épanchements fut ici encore, chez le même sujet, tout à fait différente. Le liquide pleural s'est rapidement résorbé; à l'opération, le chirurgien n'en trouva pas trace et ne put que constater

l'intégrité absolue de la plèvre ; la collection sous-phrénique ne fit au contraire que s'accroître et finit par enlever le malade malgré l'intervention opératoire.

Un épanchement puriforme aseptique, à polynucléaires intacts, peut se développer au cours d'une pleurésie cardiaque consécutive à l'apparition d'infarctus pulmonaires. Nous en avons rapporté deux observations.

Ainsi, chez une cardiaque asystolique, nous avons vu le liquide d'une pleurésie perdre sa limpidité et louchir après l'apparition d'un foyer d'apoplexie pulmonaire accusé cliniquement par d'abondants crachats hémoptoïques. Les polynucléaires répandus dans le liquide avaient conservé toute leur intégrité et ni par examen direct, ni par culture, ni par inoculation aux animaux, on ne put déceler le moindre microbe.

Chez un mitral entrant à l'hôpital pour des crachats hémoptoïques avec une température oscillant entre 37°6 et 38°2, de l'albuminurie, des œdémes, et avec un petit épanchement de la plèvre gauche, la ponction fournit un liquide louche, blanchâtre, puriforme et fibrineux. L'examen cytologique montra de nombreux polynucléaires intacts.

On porta, dans ces deux cas, le diagnostic de pleurésie puriforme aseptique d'origine purement mécanique développée à la suite d'un infarctus superficiel du poumon. De fait, l'amélioration fut rapide et après huit jours l'épanchement avait presque complètement disparu.

Dans de tels cas, l'infarctus occasionne dans le parenchyme pulmonaire par simple action mécanique un raptus congestif intéressant la plévre et entraîne dans la cavité de la séreuse un exode de polynucléaires si abondants qu'ils en troublent l'épanchemont.

IV

Caractères cytologiques des épanchements puriformes. — Les liquides puriformes aseptiques, qu'ils proviennent de la plèvre ou des méninges, présentent pour la plupart, au moment où ils viennent d'être recueillis, l'aspect du pus septique. Ils ont tantôt la couleur jaunâtre des pus collectés depuis longtemps, tantôt la teinte louche et l'aspect seulement blanchâtre des pus en voie de formation récente.

En laissant reposer le liquide, on assiste presque toujours à la formation d'un coagulum fibrineux. Lorsque la teinte était au préalable trés opaque, le coagulum, en se formant, laisse au liquide qui le baigne une teinte franchement puriforme. Lorsque la teinte de l'épanchement était seulement louche et blanchâtre, le caillot emprisonne dans ses mailles presque tous les éléments figurés épars qui ne donnent plus qu'à lui seul un aspect opaque et puriforme. Il apparaît alors flottant

avec un aspect louche et laiteux, au milieu d'un liquide presque complètement éclairci.

Les épanchements puriformes aseptiques tirent leur caractéristique de l'absence des microbes constatables par l'examen direct, par les cultures et par les inoculations, et surtout de la présence de polynucléaires ayant un aspect essentiellement différent de ceux que contiennent les épanchements septiques.

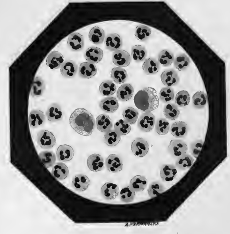


FIG. 1. — Épanchement puriforme aseptique à polynucléaires intacts.

Pour mettre ces caractères en évidence, il suffit de la technique si simple qui sert habituellement en cytologie : fixation à l'alcool-éther, puis coloration à l'hématéine-éosine. Les quelques précautions suivantes sont nécessaires pour bien révéler toute la pureté des éléments. Bien assécher le culot pour que les leucocytes ne baignent pas dans un résidu de sérosité qui se colorant par l'éosine pourrait voiler la pureté du contour protoplasmique cellulaire; étaler le culot sur une large surface, afin que les éléments soient bien isolés; ne pas sécher à la flamme dont la chaleur pourrait léser les protoplasmas.

On sait que souvent les granulations neutrophiles persistent dans le protoplasma effrité et avarié des polynucléaires du pus septique; mais ces granulations

persistent beaucoup plus nombreuses et dans leur totalité dans le pus des épanchements puriformes aseptiques. On peut les déceler par les réactifs habituels, mais il faut bien dire que les techniques de maniement délicat qui les mettent en évidence ne sont pas un contrôle nécessaire à l'appréciation de l'intégrité des polynucléaires des épanchements.

Les deux éléments d'appréciation qui permettent avant tout de juger de l'inté-

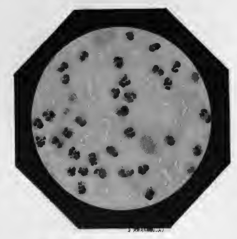


Fig. 2. — Épanchement purulent septique à pneumocoques. Polynucléaires moyennement avariés (type ordinaire).

grité d'un polynucléaire sont la délicatesse du noyau, l'homogénéité du protoplasma, qui est finement granuleux, et la netteté de son contour qui reste nettement arrondi, non déchiqueté et comme taillé à l'emporte-pièce. La simple coloration à l'hématéine-éosine, qui teinte le noyau et le protoplasme, suffit au diagnostic. Il n'est pas de constatation plus simple et plus rapide à faire au microscope.

Lorsqu'on compare les polynucléaires et les quelques cellules endothéliales éparses dans un épanchement puriforme aseptique, on constate au début l'intégrité de ces divers éléments, puis, quelques jours plus tard, on voit que certaines cellules endothéliales isolées ou agminées commencent à se flétrir, pâlissent, se vacuolisent et parfois effritent leurs contours alors que les polynucléaires persistent intacts. Ce

contraste entre la dégénérescence commençante des cellules endothéliales et l'intégrité des polynucléaires est frappant.

Lorsque les épanchements puriformes aseptiques sont à leur déclin, au milieu des polynucléaires ayant conservé un état d'intégrité absolue, on en trouve quelques-uns ayant un protoplama légèrement vacuolisé; on peut même voir par exception quelques noyaux rompant les filaments chromatiniens qui joignent les lobes

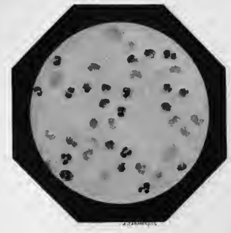


Fig. 3. — Épanchement purulent septique à pneumocoques. Polynucléaires extrêmement avariés.

nucléaires, et homogénéisant leur chromatine en ébauchant une sorte de pidnose; mais le contenu protoplasmique reste toujours net et parfaitement arrondi. Ces rares polynucléaires en sénescence des épanchements puriformes aseptiques en voie de résorption sont donc bien distincts des polynucléaires nécrosés des épanchements purulents septiques, dont le protoplasma et le noyau sont atteints simultanément et profondément. La nécrose dans les épanchements purulents septiques n'épargne presque aucun élément, dont le protoplasma en particulier s'effrite, ce qui rend le contour cellulaire flou et tout à fait indistinct. La sénescence, au contraire, ne frappe que quelques-uns des nombreux polynucléaires répandus dans les épanchements puriformes aseptiques; elle doit au moment de la résorption de

l'épanchement présenter un des modes de disparition des polynucléaires : si beaucoup d'entre eux rentrent dans la circulation, il en est qui doivent mourir dans le liquide où ils ont exsudé. Cette mortification tardive que l'on saisit sur quelques éléments au sein de l'épanchement aseptique à son déclin ne saurait être confondue avec la nécrose précoce et constante des polynucléaires des épanchements purulents septiques. C'est là un simple détail qu'il fallait indiquer, mais qui ne saurait troubler en rien l'appréciation de l'intégrité des polynucléaires dans les épanchements puriformes aseptiques.

V

Interprétation. — L'aspect louche des liquides puriformes aseptiques est dû, comme nous avons essayé de le faire ressortir, à l'accumulation de polynucléaires restés normaux après être sortis abondamment par diapédèse des vaisseaux sanguins congestionnés.

Cette origine congestive est précisément démontrée à l'évidence par l'apparition possible de pleurésies puriformes aseptiques, chez des cardiaques atteints d'apoplexie pulmonaire.

Un infarctus pulmonaire sous-pleural réalise d'une façon pour ainsi dire expérimentale les conditions propres à faire naître les épanchements louches aseptiques.

L'énorme congestion sous-pleurale que détermine un infarctus pulmonaire superficiel occasionne dans les capillaires sanguins la stase des globules rouges, qui, doués de mouvements passifs, ne peuvent passer que par effraction.

Grâce à leurs mouvements amiboïdes, les polynucléaires franchissent les parois capillaires et la barrière endothéliale et tombent nombreux et intacts dans la sérosité pleurale. Barjon et Cade, après avoir confirmé nos recherches sur la présence de cellules endothéliales dans la pleurésie des cardiaques, ont insisté sur l'abondance des polynucléaires dans les pleurésies par infarctus chez de tels malades et sur l'aspect parfois hémorragique de l'épanchement. Nous avons, de notre côté, montré l'intégrité de ces éléments blancs, qui sont parfois assez nombreux pour louchir l'épanchement.

Les exsudats blancs de la plèvre sont loin d'être ceux le plus souvent observés à la suite d'infarctus pulmonaires. Chez les cardiaques, le liquide des pleurésies présente un aspect variable suivant la quantité d'éléments rouges ou blancs répandus dans l'épanchement.

Ainsi, l'exode de ces divers éléments peut être insuffisant pour donner une teinte spéciale à l'épanchement ; c'est le cas le plus fréquent. La congestion peut être au contraire si violente qu'elle entraîne l'exsudation de nombreux globules

rouges où même la rupture de capillaires qui déversent des flots d'hématies dans la cavité pleurale; la teinte rouge des hématies efface alors la teinte blanchâtre qu'auraient donnée les polynucléaires, s'ils avaient été répandus sans mélange dans le liquide : l'épanchement est hémorragique.

Enfin si la congestion pulmonaire sous-pleurale n'est pas assez intense pour amener la rupture des capillaires ou pour déterminer l'exsudation de nombreux globules rouges, mais si elle est pourtant assez marquée pour donner le temps aux polynucléaires de passer par diapédèse, grâce à leurs mouvements actifs, l'épanchement prend une teinte louche. Une sorte de sélection s'établit à travers les parois des capillaires et l'endothélium pleural. On peut voir aussi d'une façon pour ainsi dire paradoxale la fluxion *rouge* du parenchyme aboutir à un exsudat *blanc* dans la séreuse.

C'est un processus analogue que nous avons invoqué pour expliquer les épanchements puriformes aseptiques à polynucléaires intacts des méninges. Là, encore, c'est par diapédèse que les éléments blancs sortent intacts des vaisseaux sanguins sous-jacents ectasiés par la congestion. Sous l'influence d'une réplétion vasculaire excessive, les lois de la circulation sont localement troublées, aussi bien dans la trame méningée qu'au niveau du parenchyme pulmonaire, et les globules blancs sortent mécaniquement par diapédèse, s'accumulant dans la cavité voisine, qu'il s'agisse du sac arachnoïdo-pie-mérien ou de la plèvre.

L'asepsie d'un épanchement pleural puriforme développé au voisinage d'une pneumonie semble à première vue paradoxale. Elle s'explique par ce fait que le polynucléaire peut simplement provenir de l'hyperémie excessive des tissus sous-jacents.

Ainsi un épanchement pleural aseptique développé au voisinage d'un bloc pneumonique n'a rien de spécifique; il est seulement satellite d'une infection pulmonaire, comme l'a très bien formulé Le Damany ; il est le résultat d'une fluxion ou d'une congestion péri-inflammatoire ; il n'est que le témoin d'un état congestif et doit être soigneusement distingué de l'épanchement purulent septique produit par l'invasion dans la plèvre de pneumocoques qui avarient les polynucléaires arrivés pour les combattre.

Les épanchements puriformes aseptiques sont aussi fugaces que la congestion sous-jacente qui les commande ; ils disparaissent en quelques jours.

Les cas jusqu'ici publiés de pleurésie purulente développée au cours de la pneumonie guéris par simple ponction, tout comme les cas de méningite cérébro-spinale qui ont semblé céder à une simple rachicentèse, doivent, sans nul doute, être pour la plupart des faits de suppuration aseptique à polynucléaires intacts.

L'expérimentation peut reproduire des exsudats blancs aseptiques semblables à ceux développés spontanément dans les séreuses ou dans le liquide céphalo-rachidien de l'homme. On provoque, en effet, des épanchements puriformes amicrobiens en injectant des bouillons aseptiques dans le péritoine des cobayes.

L'aspect louche de ces exsudats expérimentaux est dû à l'accumulation de nombreux polynucléaires ayant conservé toute leur intégrité morphologique et fonctionnelle, si bien qu'ils peuvent révéler *in vitro* toutes leurs aptitudes phagocytaires. C'est là un procédé employé dans les laboratoires pour recueillir des leucocytes vivants.

La notion des épanchements puriformes aseptiques, en dehors de son intérêt théorique, a pour la pratique une importance que l'on ne saurait plus méconnaître.

Chez l'homme, une suppuration passagère également aseptique du sac arachnoïdo pie-mérien est produite par action mécanique d'une façon pour ainsi dire expérimentale, au cours de la rachi-cocaïnisation. Pour la réaliser, il suffit, comme l'ont montré MM. Guinard, Ravaut et Aubourg, que la solution aseptique de cocaïne introduite ne soit pas à l'isotonie avec le liquide céphalo-rachidien. Nous avons toujours constaté dans de tels cas la présence de polynucléaires intacts.

L'étude du pus que l'on vient de retirer d'une plèvre ou des méninges impose, en même temps que des recherches bactériologiques, un examen cytologique portant sur l'état d'intégrité ou d'avarie des polynucléaires. L'état de conservation du polynucléaire traduit l'absence de lutte contre les microbes pyogènes habituels qui altèrent si profondément l'aspect des phagocytes; la constatation de leucocytes polynucléaires bien conservés donne souvent la preuve que l'on est en présence d'un liquide aseptique. Il n'est pas de constatation plus facile à faire au microscope; elle entraîne du premier coup d'œil un pronostic bénin.

MÉNINGITES ET ÉTATS MÉNINGÉS

Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Injection intrarachidienne de collargol. Guérison. Etude comparative du liquide céphalo-rachidien avant et après l'injection, en collaboration avec M. Louis Ramond. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 octobre 1906, p. 952.

La malade qui a fait l'objet de cette étude est sortie de notre service guérie d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques, qui a laissé comme toute séquelle une exagération des divers réflexes (rotulien, achilléeu, olécranien, massétérin). L'évolution de la maladie, l'étude des différentes phases de la lutte des microbes et des éléments cellulaires sur le lieu même du combat, dans le liquide céphalo-rachidien, avant et après une injection intra-rachidienne de collargol, la guérison survenue après l'introduction de cette substance, nous ont fourni une série de documents qui nous ont paru intéressants à rapporter.

Durant vingt-trois jours, la méningite, caractérisée par de la céphalée, du signe de Kernig, de la raideur de la nuque, de l'inégalité pupillaire, de l'herpès labial, a évolué suivant le type bénin, malgré une température oscillant entre 39 et 40 degrés ; la céphalée était le seul symptôme cérébral constaté ; pas de paralysies, pas de contractures, pas de troubles de la sensibilité, pas la moindre idée délirante.

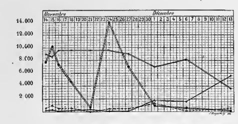
Du vingt-troisième au vingt-huitième jour de la maladie apparaissaient des symptômes de haute gravité caractérisés par du délire progressif et continu, par une prostration absolue avec perte des urines.

Le vingt-huitième jour, on pratique une injection intra-rachidienne de cinq centigrammes de collargol. La température s'est immédiatement abaissée, le délire est devenu moins violent et l'état général s'est rapidement amélioré. Sept jours après l'injection colloïdale, la température tombait à la normale.

La comparaison des examens du liquide céphalo-rachidien avant et après l'injection colloïdale a permis de suivre *in vitro* les modifications apportées par l'introduction du médicament dans le sac arachnoïdo-pie-mérien.

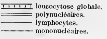
Pendant toute la période d'état de la maladie, l'examen cytologique montra, comme c'est la règle, une formule de polynucléose. Le nombre global des leucocytes par millimètre cube s'était abaissé de 10.200, chiffre primitif, à 671, le jour même où avait été pratiquée l'injection colloïdale, c'est-à-dire au moment où les symptômes étaient le plus graves. Les méningocoques directement visibles sur lames étaient ce jour-là plus nombreux que lors des examens précédents et poussaient abondamment sur sang gélosé.

La défense locale fléchissait de plus en plus, comme si les leucocytes avaient perdu de leur aptitude à subir l'influence chimiotactique des microbes.



Courbe de la leucocytose dans le liquide céphalo-rachidien.

(Le 14 novembre, jour où commence la courbe, correspond au 21e jour de la maladie. C'est le 21 novembre, jour où la leucocytose globale est au plus bas, que l'on pratique l'injection intrarachidienne de collargol.)



Sous l'influence de l'injection intrarachidienne de collargol, le nombre des leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien s'éleva à un chiffre qu'il n'avait jamais atteint : quatre jours après cette intervention, on comptait encore 14.000 globules blancs par millimètre cube, et 93 p. 100 de polynucléaires; ce jour-là, on trouvait sur lames de nombreux méningocoques, la plupart intracellulaires; on voyait en même temps, à l'état de liberté et dans l'intérieur des cellules, de petites boules de collargol de tailles différentes, de couleur brun chocolat; l'ensemencement donnait encore des cultures abondantes de méningocoques.

Deux jours plus tard, c'est-à-dire six jours après l'introduction de collargol, on voyait encore sur lames de rares méningocoques, mais l'ensemencement sur

sang gélosé ne prêtait cette fois au développement d'aucune culture; les quelques méningocoques qui surnageaient dans le liquide céphalo-rachidien ne représentaient donc plus que des cadavres microbiens; on trouvait toujours des globules blancs bourrés de boules de collargol : c'était donc, avant tout, à débarrasser les espaces sous-arachnoïdiens du collargol qui les encombrait qu'étaient occupés les leucocytes.

Trois jours plus tard, soit neuf jours après l'intervention thérapeutique, on voyait encore quelques rares cadavres de méningocoques, quelques boules de collargol intracellulaires; mais, à partir de la ponction suivante, faite quinze jours après l'introduction de collargol, on ne trouvait plus trace ni de cette substance, ni de méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien. Très rapidement, le nombre global des leucocytes s'abaissa; il n'était plus que 850 neuf jours après l'injection d'argent colloïdal.

Si le collargol a eu une action bactéricide sur le méningocoque au sein du liquide céphalo-rachidien, on doit bien reconnaître qu'elle a été lente à se manifester, puisque pour voir disparaître ce microbe si fragile il a fallu plusieurs jours de contact en sac clos et en liquide concentré : une dose relativement considérable de collargol (0 gr. 05) avait été introduite en effet dans une quantité relativement petite de liquide céphalo-rachidien, soit 70 centimètres cubes.

Une augmentation énorme et passagère du nombre des polynucléaires dans le liquide, voilà le fait qui a suivi l'injection intrarachidienne de la solution argentique et qui est clairement inscrit sur la courbe ci-contre. Cet exode énorme de leucocytes a été provoqué par la pénétration du corps étranger en solution non isotonique, et a servi, avant tout, ainsi qu'en témoignent nos préparations, à absorber l'argent colloïdal. Cette polynucléose ainsi artificiellement produite a mis plusieurs jours à débarrasser le sac arachnoïdo-pie-mérien des microbes déjà morts et s'est atténuée au fur et à mesure de la disparition des boules de collargol.

Séquelles nerveuses consécutives à un état méningé de nature indéterminée. En collaboration avec M. Philibert. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juillet 1907, p. 839.

L'évolution d'un processus méningé aigu, fébrile, terminé par la guérison et à pathogénie impossible à préciser, la persistance de certains symptômes et l'apparition de quelques signes nouveaux restant pendant de longues semaines à l'état de stigmates, variables d'un jour à l'autre dans leur intensité, tels sont les faits à retenir de cette observation.

A la suite d'une période prodromique de deux mois, une jeune femme de vingt ans entre dans notre service pour une céphalée atroce, avec 38°2 de température et 64 de pouls. A cette dissociation du pouls et de la température viennent

s'ajouter pour constituer le syndrome méningé la raideur de la nuque, le signe de Kernig, l'exagération des réflexes, l'inégalité pupillaire.

On pouvait penser au développement d'une méningite tuberculeuse, mais, le lendemain de la première ponction lombaire, la raideur de la nuque et le signe de Kernig avaient déjà disparu, et une semaine après l'entrée dans notre service la température était tombée à 37 degrés pour ne plus se relever.

Ni bacilles de Koch, ni microbes d'aucune espèce ne purent jamais être décelés, soit par examen direct, soit par cultures, soit par inoculations avec le liquide céphalo-rachidien fréquemment recueilli aux diverses phases de la maladie.

Le liquide a toujours présenté une limpidité parfaite; il s'écoulait en général goutte à goutte, et, abandonné dans un tube, n'a jamais prêté à la formation d'un coagulum fibrineux.

La formule cytologique du liquide recueilli par la première ponction révélait une polynucléose. A partir de la seconde ponction, faite huit jours plus tard, la formule était devenue lymphocytique, et resta telle pendant plusieurs semaines. Une dernière ponction, pratiquée trois mois et demi environ après le début des accidents, donna un liquide qui n'était plus peuplé d'aucune espèce de leucocytes.

Cette asepsie et cette avirulence constantes, cette absence de suppuration du liquide prouvent bien qu'il n'y avait à mettre en cause ni une méningite tuberculeuse, ni une méningite cérébro-spinale.

La malade ne présentait aucun stigmate hystérique. Les éléments blancs, polynucléaires d'abord, lymphocytes ensuite, qui ont peuplé pendant si longtemps le liquide, témoignaient d'ailleurs par leur présence d'une réaction organique au niveau de la trame méningée.

On ne trouvait aucun antécédent syphilitique personnel ou héréditaire, aucun stigmate dans le présent ou dans le passé; le traitement était resté sans résultats.

Une formule lymphocytaire avait succédé à la formule polynucléaire du début, comme c'est la règle au cours de certains processus méningés aigus curables qui s'observent surtout pendant les épidémies de pneumonie ou de grippe, sans que les malades aient toujours présenté pour cela des symptômes de l'une ou l'autre affection. Dans le cas présent, non seulement notre malade n'avait présenté aucun signe de ces maladies, mais les troubles méningés avaient évolué à une époque où ni l'une ni l'autre ne régnait à Paris.

La persistance de certains troubles nerveux après l'évolution du cycle aigu est un des points les plus intéressants de cette observation.

Une céphalée variable dans son intensité, disparaissant même à certains moments, un fréquent état d'apathie, une exagération constante des réflexes rotuliens, une dissociation du pouls et de la température du type inverse de celle présentée pendant la période fébrile (le pouls battait fréquemment entre 92 et 112, tandis que la température oscillait entre 37 degrés et 37°5), et surtout une inégalité pupillaire inconstante, variant d'un jour à l'autre, mais revenant sans cesse, tels

étaient les symptômes qui avaient continué à évoluer après la poussée méningée aiguë du début. Certains symptômes nouveaux avaient même passagèrement apparu, telles la photophobie, l'absence de réaction à la lumière et à l'accommodation, une amblyopie sans albuminurie ni glycosurie, qui disparaissaient d'un jour à l'autre.

L'inégalité pupillaire est un des symptômes qui persistent le plus facilement à la suite de processus méningés ; nous l'avons observée plusieurs fois à la suite d'hémorragies méningées curables, révélées par la ponction lombaire. Dans le cas présent, elle s'est montrée comme le symptôme le plus durable et persistait encore lorsque la malade sortit de notre service après trois mois et demi d'observation. Il serait donc intéressant de suivre dans l'avenir l'évolution de ce processus, qui n'était pas encore éteint lorsque la malade nous a quitté.

La pratique systématique de la ponction lombaire nous fait rencontrer de temps à autre, en clinique, de tels états morbides, accusés avant tout par la souffrance des méninges, et dont la cause est à l'heure actuelle impossible à préciser; c'est un fait sur lequel j'ai insisté à diverses reprises. Il y a là plus que du méningisme, comme le prouve l'examen cytologique du liquide céphalo rachidien, et il n'y a cependant pas de méningite au sens anatomique que nous accordons à ce mot. Ces faits méritent d'être étudiés et enregistrés en raison même de l'imprécision de leur étiologie. L'expression d' « *état méningé* » a l'avantage de les caractériser suffisamment en clinique et permet, jusqu'à ce que nous soyons mieux documentés, de ne rien préjuger ni de leur pathogénie, ni de la nature des lésions méningées ou sous-méningées qui les commandent.

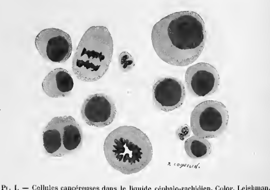
Absence de Spirochætes dans le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juin 1905, p. 470.

A propos de la virulence et de la présence de bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1908, t. II, p. 508.

Si l'on étale sur lame le culot obtenu en centrifugeant 5 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien provenant d'une méningite tuberculeuse, on trouve presque toujours des bacilles (neuf fois sur dix, d'après notre statistique), à condition que l'on examine patiemment tous les points de la préparation. Ces bacilles, toujours très rares, sont en général difficiles à dépister; on ne les trouve guère que par unités et il est exceptionnel de les rencontrer par groupes de trois ou quatre.

Cytodiagnostic du cancer de l'encéphala. Présence de cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien pendant la vie. Endocardite végétante cancéreuse da l'orifice aortique. En collaboration avec M. P. Abrami. *Société médicale des Hôpitaux*, 28 février 1908, p. 335.

Cette observation montre que l'examen du liquide céphalo-rachidien, en révélant la présence de cellules néoplasiques, permet de reconnaître pendant la vie l'existence d'un cancer des centres nerveux, En dehors de ce procédé d'investiga-



Pl. I. — Cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien. Color. Leishman. Forte coloration. Grossissement : 800 diamètres.

tion, un tel diagnostic est toujours impossible à porter avec certitude. Il y a donc là une nouvelle application de la méthode de cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien que nous avons proposée avec MM. Sicard et Ravaut.

Chez une femme de quarante-sept ans, atteinte d'une hémiplégie organique banale et récente, la ponction lombaire a montré la présence, en nombre considérable et à l'état de pureté, de cellules qui, par leur taille monstrueuse, par leur infiltration glycogénique, par l'aspect de leur noyau, par les figures de mitose qu'elles présentaient, pouvaient être identifiées à des cellules néoplasiques.

L'autopsie révéla, en effet, dans l'hémisphère cérébral droit, une véritable infiltration cancéreuse de la capsule interne; cette infiltration avait, en un point, gagné le ventricule au travers de la couche optique, déterminant une sorte d'inondation ventriculaire par les cellules néoplasiques. Ce néoplasme de l'encéphale était secon-

daire à un cancer gastrique propagé aux ganglions périgastriques, aux épiploons, au mésentère, au foie, à la vésicule, aux reins, aux poumons, au médiastin. Ces lésions étaient restées pour la plupart absolument latentes pendant la vie.

Une localisation cardiaque bien spéciale existait chez cette malade; elle consistait en une endocardite végétante cancéreuse de l'orifice aortique et prouvait la



PL. II. — Mêmes éléments. Color. Leishman. Faible coloration.
Grossissement : 800 diamètres.

réalité d'une endocardite végétante néoplasique comparable par son aspect et sa structure aux endocardites végétantes infectieuses. Elle en différait cependant par l'absence d'infiltration leucocytaire et de réaction conjonctivo-vasculaire, et surtout par la présence, au milieu de la masse fibrineuse constituant la végétation, de nombreuses logettes renfermant des cellules cancéreuses semblables à celles que contenait le liquide céphalo-rachidien.

ÉOSINOPHILIE PLEURALE

Éosinophilie pleurale et sanguine, par formation locale d'éosinophiles dans la séreuse. Leur polymorphie et leur filiation. En collaboration avec M. Faure-Beaulieu. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 juillet 1908, p. 791.

A propos de l'éosinophilie locale dans un cas d'érythème bulleux. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1906, p. 927.

Longue persistance d'éosinophilie sanguine à la suite d'éosinophilie pleurale. En collaboration avec M. Burnet. *Société de Biologie*, 7 avril 1906, t. I, p. 696.

Éosinophilémie et histoéosinophilie. En collaboration avec M. Faure-Beaulieu. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juillet 1907, p. 966, et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1907, p. 1014.

L'étude de deux malades, chez lesquels nous avons retrouvé ce type autonome d'éosinophilie pleurale que nous avons décrit antérieurement avec M. Ravaut, nous a permis de compléter l'histoire cytologique de cette affection singulière, en même temps qu'elle nous a révélé plusieurs faits intéressants, en ce qui concerne la genèse de l'éosinophilie pleurale et de l'éosinophilie sanguine fréquemment concomitante.

Dans certains cas, l'éosinophilie sanguine cesse au déclin de la pleurésie, et la formule hémo-leucocytaire reprend alors son équilibre normal. C'est cette éventualité que nous avons observée chez le malade dont nous avons rapporté l'histoire clinique avec M. Faure-Beaulieu. L'éosinophilie sanguine, qui, pendant la phase active de l'épanchement pleural, s'élevait au chiffre de 14 p. 100, s'abaissa au taux de 0,11 p. 100 après la résorption de la pleurésie.

Chez certains sujets, au contraire, l'éosinophilie sanguine survit longtemps à l'éosinophilie pleurale. C'est ainsi que chez le malade dont nous avons publié l'observation avec M. Burnet, l'éosinophilie sanguine dépassait encore le taux normal trois ans après la guérison de la maladie. Cette longue persistance de la réaction sanguine montre qu'en dehors de l'asthme, de l'helminthiase, des dermatoses, une éosinophilie sanguine peut rester le témoin d'une ancienne localisation pleurale, dont il y a lieu de s'inquiéter parmi les antécédents des malades éosinophiliques.

L'étude attentive des formes variées et des mutations morphologiques des éosinophiles du liquide pleural et du sang de nos malades nous a permis d'affirmer que ces cellules n'étaient pas d'origine médullaire, qu'elles ne venaient pas de la moelle osseuse pour se déverser dans le sang d'abord et pour s'accumuler ensuite dans le liquide pleural. Nous avons montré qu'elles étaient nées sur place, dans la plèvre même, par un processus conforme aux idées formulées par Dominici ; qu'il s'agissait en un mot d'une véritable éosinophilie locale, dont l'éosinophilie sanguine n'était, au contraire, que la conséquence Les éosinophiles de l'épanchement se présentaient en effet avec des caractères bien différents de ceux des éosinophiles vulgaires du sang. Certains de ces éléments étaient des polynucléaires ; mais leur noyau, au lieu d'être multilobé, ne possédait que deux lobes, et se colorait, par l'hématéine, aussi fortement que le noyau des lymphocytes. A côté de ces éléments existaient des éosinophiles uninucléés ; leur noyau, bien différent de celui des myélocytes éosinophiles, n'excédait pas les dimensions d'un noyau de lymphocyte, et, comme lui, se colorait très fortement par l'hématéine.

Nos préparations, en nous permettant de suivre toute la série des intermédiaires entre ces deux types d'éosinophiles, nous ont montré qu'ils dérivaient les uns des autres, le type initial étant représenté par les mononucléaires.

Les caractères présentés par ces éléments éosinophiles, bien différents de ceux du sang, appartiennent au contraire aux éosinophiles dérivés des lymphocytes, par transformation locale, suivant la filiation établie par Dominici. De plus, le sang de notre malade, riche en polynucléaires éosinophiles, était absolument exempt de mononucléaires éosinophiles. Ce fait s'ajoute au précédent pour prouver que l'éosinophilie pleurale observée chez notre sujet était bien d'origine locale.

Les constatations faites à l'autopsie de notre second malade nous ont d'ailleurs permis de vérifier l'exactitude de cette genèse *in situ* des éosinophiles. Elles nous ont, en outre, montré l'existence d'une véritable histoéosinophilie plus ou moins généralisée, donnant la raison de la longue survie de l'éosinophilémie observée dans ce cas.

Chez ce malade, dont la réaction éosinophilique ne s'était manifestée cliniquement que par une éosinophilie pleurale passagère et une éosinophilie sanguine persistante, l'autopsie a révélé la présence d'une hypergenèse éosinophile diffuse, intéressant la rate, les ganglions, la moelle osseuse, le foie.

Cette néoformation diffuse d'éosinophiles s'est faite, *in situ*, suivant les deux types, myéloïde et lymphoïde, mais celui-ci, en l'espèce, était de beaucoup prépondérant. Presque tous les éosinophiles observés offraient les caractères que présentaient ceux de la plèvre, et qui sont la marque de leur origine lymphatique : noyau unique ou double, de petites dimensions, et renfermant une chromatine d'une densité remarquable. Dans la moelle osseuse, seulement, la production myélogène des éosinophiles arrivait à faire équilibre à leur production lymphogène. Dans la rate, on ne trouvait qu'un nombre insignifiant d'éléments myéloïdes. Au contraire, la pro-

duction lymphogène des éosinophiles était partout si accentuée qu'on la retrouvait dans la moelle elle-même, où une partie des éosinophiles provenait des cellules germinatives indifférenciées, en brûlant l'étape myélocytairée. Il y avait donc plutôt transformation lymphoïde de la moelle que transformation myéloïde de la rate et des organes lymphatiques.

Cette observation montre qu'une *éosinophilémie*, accompagnant une éosinophilie locale comme celle d'un épanchement pleural, peut n'être que l'expression symptomatique d'un processus beaucoup plus étendu et plus profond, d'une véritable *histoéosinophilie* intéressant tous les organes hématopoiétiques. Cette surproduction d'éosinophiles s'est faite surtout suivant un mode différent de l'histogenèse coutumière des polynucléaires. Son caractère strictement électif, qui la canalisait dans le sens de la surproduction des éosinophiles, à l'exclusion des autres variétés de polynucléaires, contrairement à ce qui se passe dans les leucémies et les diverses réactions myéloïdes de la rate et des ganglions, contribue à conférer au processus une véritable autonomie, et fait de cette histoéosinophilie un type histopathologique à part.

FIÈVRE TYPHOIDE
INFECTIONS COLIBACILLAIRES
ICTÈRES INFECTIEUX
DYSENTERIE

FIÈVRE TYPHOIDE
INFECTIONS COLIBACILLAIRES
ICTÈRES INFECTIEUX
DYSENTERIE

Étude sur le début de la fièvre typhoïde (séroréaction, diozoréaction, hémoculture) dans deux cas de contagion hospitalière. En collaboration avec M. Digne. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 novembre 1906, p. 1093.

Deux malades ayant contracté la fièvre typhoïde dans nos salles ont présenté des conditions d'observation rarement réalisées en clinique pour étudier le début de la dothiénentérie. L'un était convalescent de rhumatisme articulaire aigu, l'autre souffrait d'accidents syphilitiques, et, bien qu'ils fussent tous les deux en état d'apyrexie, on continuait à prendre régulièrement leur température matin et soir lorsque apparurent les premiers symptômes de la fièvre typhoïde. Sur leur courbe se trouvent donc rigoureusement inscrites les premières étapes de l'ascension thermique.

La réaction agglutinante, la diazoréaction et l'existence du bacille dans le sang ont pu être recherchées dès les premiers jours de la maladie et leur présence a pu être ainsi notée à des dates certaines de la période de début.

C'est à titre de documents pouvant servir à l'étude de la période initiale de la fièvre typhoïde que nous avons rapporté ces deux observations.

Dans la première observation, nous avons vu la température s'élever graduellement pour atteindre 40 degrés, le quatrième jour ; dans la seconde, la température atteint 40 degrés dès le troisième jour.

L'agglutination a été cherchée le quatrième jour, pour la première fois, chez notre premier malade ; elle existait déjà au taux de 1 p. 50; la diazoréaction était très marquée et l'ensemencement du sang donnait des cultures pures de bacilles d'Eberth.

Chez notre second malade les recherches chimiques et bactériologiques on

été commencées dès le deuxième jour. La diazoréaction était encore absente à cette date; elle fit son apparition le quatrième jour, et se révéla du premier coup très intense. L'ensemencement du sang donna des cultures pures de bacilles typhiques, dès le second jour. Le taux agglutinatif du sérum n'était encore que de 1 p. 10, mais il atteignait 1 p. 30 le troisième jour, 1 p. 100 le quatrième jour, 1 p. 400 le cinquième jour, 1 p. 800 le sixième jour, 1 p. 1.200 le septième jour, 1 p. 9.000 le huitième jour, 1 p. 12.000 le dixième jour.

On voit avec quelle précocité avaient apparu dans ces deux cas les réactions permettant de diagnostiquer avec certitude la fièvre typhoïde de nos malades. Si dans certains cas, rares, d'ailleurs, la séro-réaction peut être retardée, il ne faut pas perdre de vue qu'elle est très souvent présente dès les premiers jours. Beaucoup de médecins hésitent à faire pratiquer cette recherche dès l'apparition des premiers symptômes suspects, pensant qu'elle est alors trop prématurée, et préfèrent la remettre à plus tard. Ils se privent ainsi du secours de la réaction, au moment où, précisément, elle peut apporter l'appoint le plus précieux au diagnostic.

A propos de la fièvre typhoïde prolongée à rechutes multiples. *Société médicale des Hôpitaux*, 1er juin 1906, p. 571.

Amaurose subite au cours d'une fièvre typhoïde. Œdème de la papille. Hypertension du liquide céphalo-rachidien. Guérison rapide après la ponction lombaire. En collaboration avec MM. Joltrain et André Weill. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 août 1909, p. 366.

L'amaurose subite et transitoire a été depuis longtemps signalée au cours d'infections ou d'intoxications de nature diverse.

Nous avons vu apparaître chez une jeune fille de vingt ans, au neuvième jour d'une fièvre typhoïde, une amaurose complète qui, en raison de son début brusque et de sa disparition rapide, aurait pu être considérée comme de nature hystérique, si les renseignements fournis par l'examen ophtalmoscopique et la ponction lombaire ne nous avaient pas conduit à une autre interprétation.

L'ophtalmoscope, en effet, nous a révélé chez cette malade une altération organique du fond de l'œil, caractérisée par un œdème papillaire bilatéral avec dilatation veineuse marquée. Quant au liquide céphalo-rachidien, il ne contenait ni leucocytes, ni albumine, mais il était en état d'hypertension très marquée. L'évacuation de l'excès de ce liquide a été suivie en quelques jours de la disparition totale des troubles visuels et de l'œdème papillaire.

De telles constatations montrent bien qu'il ne pouvait s'agir d'amaurose hystérique. L'hypertension du liquide cérébro-spinal relevait sans doute de la même origine que l'œdème papillaire cause de l'amaurose.

Enfin, l'étude de la pression artérielle, qui s'est constamment maintenue au-dessous de la normale, permet de séparer ce cas des amauroses transitoires étudiées par M. Vaquez, notamment au cours du saturnisme, et qu'il attribue à l'hypertension artérielle.

Ce cas n'a pas qu'un intérêt théorique. Il nous enseigne que la ponction lombaire, en même temps qu'elle aide à éclairer la pathogénie de certaines amauroses, constitue un moyen thérapeutique dont l'effet est immédiat.

A propos de la contagion de la fièvre typhoïde par les mains souillées. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 novembre 1906, p. 1045.

C'est par l'eau de boisson que se fait la propagation des épidémies typhiques, mais il existe des cas de contagion évidente que l'on observe dans les familles ou dans les milieux hospitaliers. L'enquête faite en Allemagne sur l'instigation de Koch, pour l'étude de la lutte contre la dothiénentérie, a montré comment un typhique, les personnes qui l'ont approché ou les objets qui l'ont touché peuvent servir à transmettre la maladie. La contagion se fait avant tout par la main qui a touché ou le corps d'un typhique, ou les objets qui ont pu être contaminés par les matières fécales fraîches ou desséchées, ou par l'urine du malade. C'est la main qui sert ensuite de véhicule pour transporter le germe par l'intermédiaire des diverses substances alimentaires que nous portons à notre bouche. Un contact relativement immédiat est donc nécessaire pour ouvrir la voie à la contagion. Ainsi s'explique que les faits de contagion s'observent surtout chez les personnes vivant en rapport étroit avec les typhiques et en particulier chez les infirmiers. J'ai soutenu que l'hygiène de la main doit sans cesse préoccuper les personnes qui entourent les typhiques : elles doivent non seulement se laver les mains, mais encore se les désinfecter après chaque contact avec les malades. Il serait bon même que les personnes appelées comme les infirmiers à donner des soins intimes aux typhiques fissent usage de gants de caoutchouc semblables à ceux qu'emploient les chirurgiens.

A propos des porteurs de bacilles typhiques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 26 octobre 1909, t. LXII, p. 207.

L'existence de porteurs de bacilles ne fait plus aucun doute. Certains sujets, pendant un temps plus ou moins long après la convalescence d'une dothiénentérie, rejettent par leurs matières fécales des bacilles typhiques qui peuvent propager à nouveau la maladie. Ainsi s'expliquent les épidémies de famille que l'observation clinique avait depuis longtemps signalées. Dans une famille composée

de cinq personnes, j'ai vu se succéder en dix ans, à intervalles espacés, quatre cas de fièvre typhoïde. Le père, que nous avions soigné avec M. Dieulafoy, fut le premier atteint, deux enfants furent ensuite touchés et la mère fut la dernière à prendre la maladie. Il ne pouvait s'agir d'épidémie de maison, car la famille avait déménagé trois fois pendant que se succédaient ces cas de fièvre typhoïde. C'est le père qui, sans nul doute, avait pendant ce long temps essaimé des germes dans son foyer.

J'ai insisté sur la nécessité de créer dans chaque service hospitalier des lits d'isolement pour les typhiques. J'ai fait aménager dans mon service de l'Hôpital Cochin des chambres où ne sont soignés que des malades atteints de fièvre typhoïde.

A propos de la spécificité du bacille typhique. *Bullet. de l'Académie de Médecine*, 7 décembre 1909, t. LXI, p. 420.

Au cours de la discussion soulevée devant l'Académie sur la prophylaxie de la fièvre typhoïde, j'ai été appelé à défendre à nouveau la spécificité du bacille d'Eberth.

J'ai rappelé que la réaction agglutinante ne servait pas seulement au diagnostic des maladies, mais qu'elle était encore un des moyens les plus précieux pour différencier des microbes d'espèces voisines à morphologie similaire, à condition que l'on prenne soin de toujours mesurer exactement le pouvoir agglutinatif.

La pratique de la réaction agglutinante ainsi réglée nous montre que s'il y a des paracolibacilles ou des bacilles paratyphiques, il n'y a qu'un bacille typhique ; s'il en était autrement, le sérodiagnostic n'existerait pas. La réaction agglutinante nous prouve donc bien qu'il est peu de microbes aussi rigoureusement spécifiques que le bacille d'Eberth.

Septicémies colibacillaires. En collaboration avec M. Lemierre. *Gazette des Hôpitaux*, 19 juillet 1904, n° 81, p. 801.

Le colibacille a été fréquemment incriminé comme agent de septicémie. Beaucoup des observations intitulées « infection générale colibacillaire » ne doivent cependant pas être retenues parce que les examens bactériologiques ont été pratiqués à l'autopsie et l'on sait avec quelle rapidité ce microbe, parti de l'intestin, envahit souvent les viscères après la mort.

Les seuls faits indiscutables sont donc ceux où le colibacille a pu être isolé du sang pendant la vie et ces faits sont encore très clairsemés dans la littérature médicale.

Au cours des hémocultures systématiquement pratiquées au lit du malade, nous avons observé quatre cas nouveaux de septicémie colibacillaire, mis hors de doute par la constatation de l'agent pathogène dans le sang circulant.

Le premier concernait une infection générale suraiguë, consécutive à un phlegmon gangreneux de la fosse ischio-rectale.

Dans la deuxième observation la septicémie s'est développée à la suite d'un avortement et s'est compliquée de méningite suppurée colibacillaire démontrée par la ponction lombaire.

La terminaison fatale s'est produite le quatrième jour. L'examen bactériologique de l'utérus, fait presque immédiatement après la mort, a donné du colibacille en culture pure. L'examen histologique a montré ce même microbe envahissant le muscle utérin et pénétrant jusque dans les sinus veineux. L'intestin ne présentait aucune lésion. Il s'agit donc là d'un fait bien authentique d'infection puerpérale colibacillaire.

Les deux dernières observations ont trait à des malades qui présentèrent un tableau d'infection générale grave, sans point de départ appréciable, rappelant par bien des points celui de la fièvre typhoïde. Chez l'une de ces malades l'existence de douleurs abdominales vives, de météorisme, de contractions péristaltiques visibles de l'intestin, de vomissements et de diarrhée rendait très probable l'origine intestinale de la septicémie. La guérison est survenue au bout de neuf jours.

L'autre malade succomba en six jours au milieu de symptômes ataxo-adynamiques s'accompagnant d'hyperthermie extrême et de diarrhée. L'autopsie montra l'existence d'une ulcération de l'iléon, point de départ vraisemblable de la bactériémie, et révéla également la présence d'abcès miliaires du rein.

Les caractères des cultures, l'étude de la fermentation des sucres, la présence de la réaction de l'indol ont établi dans les quatre cas la légitimité des colibacilles isolés du sang. Un de ces colibacilles était dénué de toute virulence pour le lapin. Deux autres échantillons étaient assez faiblement virulents. Enfin le quatrième microbe s'est montré d'une nocivité extrême, entraînant rapidement après inoculation sous-cutanée la mort des lapins avec septicémie et péritonite diffuse.

Les propriétés agglutinatives du sérum des malades envers le colibacille isolé de leur propre sang ont été recherchées dans les trois dernières observations. Dans le seul cas terminé par la guérison, le sérum agglutinait le colibacille à 1 pour 30, dix jours après le début des accidents.

Il ressort de ces faits que le colibacille est susceptible de réaliser non seulement des septicémies chirurgicales et puerpérales, bien plus rarement il est vrai que le streptocoque, mais des infections en apparence primitives, se rapprochant plus ou moins par leur aspect clinique de la fièvre typhoïde. Ces affections sont mortelles ou curables. Il semble qu'il n'y ait pas à compter, pour en faire le

diagnostic sur l'agglutinabilité spécifique du colibacille, et c'est à l'hémoculture qu'il faut s'adresser d'emblée.

Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracolibacillaire. En collaboration avec MM. Lemierre et René Bénard. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 décembre 1909, p. 1776.

Les ictères infectieux bénins ou graves ne relèvent pas, dans la grande majorité des cas, d'une infection ascendante des voies biliaires, mais de lésions hépatiques dues à l'apport de bactéries pathogènes par voie sanguine.

Un cas d'ictère infectieux bénin à forme typhoïde observé dans notre service apporte un argument nouveau en faveur de cette interprétation pathogénique. Il s'agissait d'une femme qui après avoir souffert pendant six jours de troubles morbides rappelant le début d'une dothiénentérie (fièvre, frissons, céphalagie, épistaxis, diarrhée) présenta un ictère foncé avec présence de pigments biliaires normaux dans l'urine et avec décoloration des fèces. L'hémoculture, pratiquée en pleine période de jaunisse, donna un paracolibacille.

L'ictère s'effaça dès le treizième jour de la maladie, mais la fièvre et les phénomènes généraux persistèrent. Le quinzième jour une seconde hémoculture donna de nouveau le même paracolibacille. La guérison ne survint que le trente et unième jour, après une descente irrégulière de la température et deux courtes rechutes, sans réapparition de l'ictère.

Le microbe isolé du sang était un bâtonnet trapu, mobile, ne prenant pas le Gram, troublant uniformément le bouillon et donnant sur gélose des cultures très analogues à celles du bacille d'Eberth. Il faisait virer le rouge neutre et fermenter le maltose et le saccharose. Il était dépourvu d'action sur le lactose, le glucose, le raffinose, la glycérine, la mannite et le galactose. Il ne coagulait pas le lait et ne donnait pas la réaction de l'indol. Ces caractères le distinguent des autres bacilles du même groupe. Ce microbe fut agglutiné à 1 pour 2.000 par le sérum de la malade, et ce sérum se montrait sans action sur les bacilles typhique et paratyphiques A et B.

Ce qui donne à cette observation toute sa valeur démonstrative, c'est que l'état septicémique, comme l'ont démontré l'hémoculture et l'évolution clinique, avait précédé la jaunisse et avait survécu à sa disparition. L'ictère n'était apparu, en somme, que comme un symptôme secondaire et fugace.

Beaucoup de microbes sont capables, lorsqu'ils ont envahi la circulation, de provoquer l'apparition d'ictères infectieux, mais les bacilles du groupe colityphique en sont peut-être le plus souvent la cause, en raison de la tendance de ces bacilles à s'éliminer par le foie et les voies biliaires.

Ictère grave infectieux avec rétention et avec urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques. En collaboration avec M. Abrami. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1908, p. 523.

Cette observation nous a permis de saisir les lésions de l'ictère grave à leur première étape. Les recherches bactériologiques et anatomo-pathologiques rapprochées de l'histoire clinique nous ont permis, d'autre part, d'apporter quelques éclaircissements sur la pathogénie de l'ictère grave primitif et sur la physiologie pathologique des troubles observés dans cette maladie.

Malgré la présence d'un ictère d'une intensité absolument exceptionnelle, s'accompagnant d'une décoloration complète des matières fécales et de tous les autres signes de rétention, l'exploration des voies biliaires petites et grandes ne permit de constater aucun obstacle à l'écoulement de la bile; la cause de la rétention ne siégeait donc pas dans les vaisseaux d'excrétion.

Enfin, bien que la symptomatologie et l'évolution clinique fussent celles de l'ictère grave le plus typique, le foie et le rein ne présentaient aucune des altérations propres à l'insuffisance aiguë de ces organes.

L'état anatomique du foie comparé aux troubles fonctionnels présentés pendant la vie paraissait d'autant plus paradoxal que le parenchyme était, dans toute son étendue, le siège de réactions hyperplasiques, à la fois cytoplasmiques et nucléaires, avec tendance des cellules au retour à l'état embryonnaire.

Cette observation comportait divers enseignements qui nous avaient paru dignes d'être mis en relief.

Chez un homme de vingt ans, d'une santé jusqu'alors parfaite, nous avons vu se développer soudainement un état morbide complexe, reproduisant de tout point l'ictère grave primitif. Le symptôme dominant était un ictère survenu deux jours après le début de la maladie, ictère d'une intensité remarquable, accompagné de décoloration absolue des matières fécales, de prurit violent, de purpura, d'épistaxis, de cholurie très intense, avec présence de sels biliaires dans le sérum sanguin et les urines. On notait encore des phénomènes méningés consistant en raideur de la nuque, signe de Kernig, lymphocytose rachidienne abondante. Une parotidite bilatérale volumineuse non suppurée apparut vers la fin de la maladie.

On constatait dans le liquide céphalo-rachidien une réaction de Gmelin très légère. Cette réaction s'observe rarement dans le liquide céphalo-rachidien des ictériques; si on a pu la déceler dans ce cas, c'est sans doute parce que la bilirubine avait pu passer en abondance à travers les méninges dont la perméabilité était troublée.

Le chiffre des globules rouges était normal, leur résistance était très notablement augmentée et il n'y avait pas d'hématies granuleuses en excès.

A la jaunisse, aux hémorragies, aux phénomènes méningés s'était associé, dès le début, le syndrome de l'urémie, dont l'existence, comme l'ont montré les travaux classiques de M. Bouchard, est constante aux cours des ictères graves terminés par la mort. Le malade était en état de stupeur et d'hypothermie, avec de la céphalée, de la sécheresse de la langue, des vomissements. L'oligurie était telle que l'on ne parvenait pas à recueillir par la sonde un quart de litre en vingt-quatre heures. Le taux de l'urée dans le sang s'élevait au chiffre remarquablement élevé de 5 gr. 09 par litre et atteignait celui de 7 gr. 64 dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'y avait pas trace d'œdème. C'était bien là le syndrome de l'urémie sèche avec azotémie tel que nous l'avons décrit avec M. Javal.

L'association de ces syndromes, aussi bien que la gravité de l'état général, avait fait porter un pronostic fatal. La mort survint sept jours après le début des premiers symptômes et cinq jours après l'apparition de la jaunisse.

Les constatations bactériologiques faites pendant la vie et après la mort nous ont montré que cet ictère grave, primitif, relevait d'une septicémie banale.

Déjà, le début brusque de la maladie, l'absence de toute intoxication préalable, la présence de vésicules d'herpès labial, l'existence d'une réaction méningée intense, l'apparition d'une parotidite double, plaidaient en faveur de l'origine infectieuse de l'ictère. Mais l'étude bactériologique a seule permis d'en affirmer la réalité et de préciser la nature de l'infection en cause. Trois ensemencements massifs du sang pratiqués le cinquième, le sixième et le septième jour de la maladie ont décelé l'existence d'une septicémie due à l'association du staphylocoque doré et d'un bacille d'espèce indéterminée ; le staphylocoque doré a été, de plus, isolé en culture pure du suc parotidien recueilli par ponction. Enfin, par la culture et l'examen direct de la bile vésiculaire, du foie, des reins et des différents autres viscères, nous avons retrouvé à l'autopsie le même microorganisme. La bile vésiculaire renfermait, en outre, un bacille identique à celui isolé par l'hémoculture pendant la vie.

Malgré l'existence de cette double septicémie, la température, pendant le temps que le malade est resté soumis à notre observation, n'a jamais dépassé 37°1, et s'est même abaissée à 35°6 le jour de la mort. On voit donc que l'apyrexie et même l'hypothermie constatées si fréquemment au cours des ictères graves ne dépendent pas de la nature du microbe infectant. Notre cas nous montre un microbe pyrétogène par excellence, le staphylocoque doré, donnant naissance à une affection complètement apyrétique et même hypothermique. On peut concevoir que l'action thermogène d'un microbe ne parvienne pas à balancer toujours l'action hypothermisante de l'insuffisance hépato-rénale.

Cette observation montre que le processus septicémique dans l'ictère grave

peut toucher les cellules hépatiques, par voie sanguine, indépendamment de toute angiocholite ascendante.

A la suite d'expériences instituées pour démontrer la réalité de l'infection ascendante des voies biliaires, on admettait généralement jusqu'ici que c'est par un tel mécanisme que se produit l'ictère infectieux. L'invasion ascendante du cholédoque par les microbes partis de l'intestin déterminerait une cholédocite catarrhale aboutissant à la formation d'un bouchon muqueux, d'où la rétention biliaire avec toutes ses conséquences. Les lésions hépatiques, lorsqu'elles existent, ne seraient elles-mêmes le plus souvent que secondaires à l'angiocholite ascendante intrahépatique.

MM. Lemierre et Abrami ont montré que cette pathogénie ne saurait s'appliquer à la majorité des faits d'infection biliaire, et que le plus souvent l'envahissement microbien du foie et des voies biliaires se produisait non par voie ascendante, intestinale, mais par voie descendante, sanguine : angiocholites et cholécystites sont alors la conséquence d'une septicémie de plus ou moins longue durée, et sont dues à l'élimination des microbes par les voies biliaires.

Le processus par lequel les microbes ont été conduits au foie ne saurait dans le cas actuel recevoir d'autre interprétation. Non seulement l'existence de la septicémie a pu être révélée par l'hémoculture et par les résultats bactériologiques de l'autopsie, mais l'examen très minutieux des voies biliaires n'a permis de constater aucune trace d'inflammation du cholédoque; les voies biliaires extra-hépatiques étaient absolument libres et perméables, dépourvues de mucosités pouvant rappeler un « bouchon muqueux »; la culture de la bile vésiculaire et du foie a montré, d'autre part, la présence de micro-organismes identiques à ceux qui existaient dans le sang pendant la vie. En d'autres termes, il s'agissait bien chez notre malade d'un ictère infectieux d'origine septicémique, dû à l'élimination par le foie des germes en circulation.

C'est par un processus analogue qu'avait dû se faire la localisation parotidienne.

Cette observation apporte encore la preuve qu'on peut avec une jaunisse intense observer une décoloration complète des matières fécales, et cela alors que les voies biliaires ont conservé toute leur perméabilité.

Dans notre cas, la rétention paraissait poussée à l'extrême, et cependant les canaux extra et intrahépatiques avaient conservé toute leur perméabilité. L'angiocholite canaliculaire faisait complètement défaut. Sur des coupes du foie, pratiquées en des régions très différentes, on ne trouvait que des canalicules absolument sains; leur lumière était partout perméable, largement ouverte; leurs parois présentaient une structure normale; autour d'eux n'existait aucune infiltration inflammatoire susceptible de déterminer une compression et d'empêcher le cours de la bile. Les cellules hépatiques, examinées par frottis, à l'état frais, étaient bourrées

de granulations biliaires. Il est très vraisemblable que c'est à l'intérieur du lobule hépatique que résidait la cause de la rétention.

Nos connaissances sur les origines intracellulaires des capillicules biliaires sont encore si imprécises qu'il est difficile de formuler une opinion sur la raison de ce défaut d'excrétion biliaire. Peut-être, par suite de l'hypertrophie diffuse que l'on observait, comme nous allons le voir, sur un très grand nombre de cellules hépatiques, les capillicules biliaires intercellulaires se trouvaient-ils effacés et obstrués, donnant ainsi naissance à une rétention biliaire intercellulaire? Le même processus hyperplasique aboutirait à la polycholie par hyperfonctionnement cytoplasmique et à la rétention par obstruction intercellulaire. Peut-être la cause de la rétention

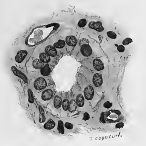


Fig. 2. — Canalicule biliaire d'un espace porte. (Grossissement : 800 diamètres.)

siégeait-elle dans l'intimité même du protoplasma cellulaire, là où, pour beaucoup d'histologistes, les capillaires biliaires prennent naissance. Ce ne sont là que des hypothèses, que justifie seulement l'absence complète de toute lésion des canalicules biliaires de calibre.

La réaction histologique qu'ont opposée les organes à l'infection a revêtu dans ce cas d'ictère grave un type absolument inaccoutumé.

Le foie, au lieu d'être atrophié, pesait 1.740 grammes, et les cellules hépatiques, loin d'être détruites, présentaient une réaction véritablement paradoxale : sur toute l'étendue du parenchyme hépatique, elles étaient en état d'hyperplasie très marquée.

L'hypertrophie générale du corps cellulaire, celle plus marquée encore du noyau, la multiplication des nucléoles et les nombreuses figures de karyokinèse que l'on observait sur toutes les coupes, représentaient un type de réaction qu'il est

tout à fait exceptionnel de rencontrer dans le foie et qui marque comme une tendance des cellules hépatiques au retour à l'état embryonnaire. Un certain nombre de cellules hépatiques disséminées au hasard dans toute l'étendue du foie présentaient des lésions de vacuolisation cytoplasmique et nucléaire, sans trace de dégénérescence graisseuse ou de nécrose granuleuse ou vitreuse.

Malgré l'intensité de l'infection générale et de l'infection hépatique, on ne constatait en aucun point du foie les réactions élémentaires de l'inflammation : la congestion était à peine marquée, l'infiltration leucocytique est absolument nulle,

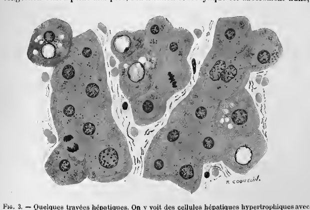


FIG. 3. — Quelques travées hépatiques. On y voit des cellules hépatiques hypertrophiques avec noyau également hypertrophié, des cellules en karyokinèse, des cellules avec vacuolisation cytoplasmique, et des cellules avec vacuolisation du noyau. (Grossissement : 800 diamètres.)

aussi bien dans les territoires portes que dans les territoires sus-hépatiques; nulle part n'existait la moindre formation pouvant rappeler un nodule infectieux.

L'opposition est frappante entre l'absence complète de réaction de l'appareil conjonctivo-vasculaire et l'existence d'une réaction hyperplasique si marquée du parenchyme hépatique.

Les résultats fournis par l'examen histologique du rein ne sont pas moins inattendus. Malgré l'insuffisance rénale constatée pendant la vie, les glomérules de Malpighi présentaient une structure normale. L'épithélium des tubes contournés était presque partout intact; la seule anomalie constatée était la présence de figures de karyokinèse dans quelques-unes des cellules épithéliales. C'est là une formation qui n'est que très exceptionnellement observée dans le parenchyme

rénal. Dans la presque totalité de la zone corticale, les signes d'inflammation conjonctive faisaient complètement défaut. Les espaces conjonctifs de la zone médullaire étaient seuls infiltrés par des leucocytes très nombreux.

Ainsi la fonction rénale avait été sidérée malgré l'état d'intégrité presque complet de l'appareil glomérulo-tubulaire, comme l'avait été la fonction d'excrétion biliaire, alors que les cellules hépatiques étaient en état d'hyperplasie.

On a signalé depuis longtemps au cours de l'ictère grave l'existence, à côté de lésions atrophiques et dégénératives, d'îlots hépatiques hyperplasiés. Dans ces cas, non seulement l'hyperplasie est localisée, mais elle est encore très discrète. Chez notre malade, au contraire, elle représentait pour ainsi dire toute la réaction, et, par son intensité et sa généralisation à tout le foie, créait un type histologique absolument spécial. Ce type est l'opposé de celui qui est considéré comme habituel à l'ictère grave.

Entre ces deux types extrêmes, on a signalé des cas où les cellules hépatiques, ni atrophiées, ni hyperplasiées, avaient conservé leur aspect normal. M. Chauffard s'est demandé, à ce propos, si les progrès de la technique moderne ne permettraient pas, même dans ces cas, de déceler les formes diverses de la nécrobiose cellulaire. Un tel reproche ne saurait s'appliquer à notre cas : les coupes ont été effectuées à l'aide des divers procédés que la technique actuelle met à notre disposition et provenaient d'organes recueillis rapidement après la mort, sur un cadavre conservé au frigorifique.

Dans deux cas d'ictère grave, MM. Gilbert et Herscher ont constaté entre les troubles fonctionnels du foie et son état anatomique une discordance en sens inverse de celle que nous avons observée dans notre cas. La bile s'était pendant la vie déversée en excès dans l'intestin; et cependant, à l'autopsie d'un des cas, les cellules hépatiques furent trouvées presque complètement détruites.

MM. Gilbert et Herscher ont, à ce propos, émis l'hypothèse qu'avant de succomber la cellule hépatique avait dû manifester une suractivité fonctionnelle. On peut précisément se demander si, dans notre cas, la rapidité de l'évolution ne nous a pas permis d'assister à une telle phase d'hyperhépatie relative.

L'étude que nous avons faite du foie de notre malade prouve, en tout cas, que l'atrophie jaune avec destruction des cellules hépatiques ne caractérise pas fatalement l'ictère grave primitif. Cette lésion correspond probablement à une phase relativement avancée de la maladie, phase dont l'apparition doit être sans doute plus ou moins rapide, suivant les cas. Le fait d'avoir constaté à l'autopsie d'un ictère grave si typique un foie légèrement augmenté de volume, d'aspect biliaire, et dont les cellules, au lieu d'être atrophiées, étaient en état d'hyperplasie, est une des notions les plus intéressantes qui ressortent de cette étude.

MM. Ramond et Géraudel (*Société médic. des Hôpitaux*, 20 novembre 1908) ont rapporté une observation confirmative d'ictère grave avec absence de stéatose, avec absence de lésions des voies biliaires et avec hyperplasie parenchymateuse.

Un foyer de dysenterie bacillaire mortelle développé dans une famille parisienne. Contagion probable par des tissus exotiques. En collaboration avec M. Henri Martin. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 13 novembre 1906, t. LVI, p. 400.

A propos de la dysenterie. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 juillet 1907, t. I, p. 177.

Dans une famille habitant un des quartiers les plus sains de Paris nous avons observé deux cas de dysenterie bacillaire mortelle, développés à quelques jours de distance, chez un père et son enfant qui vivaient tous deux dans des conditions hygiéniques irréprochables.

L'enfant, âgé de trois ans, fut pris le premier de selles glaireuses et sanglantes et mourut en quatre jours de dysenterie foudroyante.

Dix jours plus tard le père fut pris de symptômes analogues et expulsa en plus d'énormes lambeaux de muqueuse intestinale sphacélée; il mourut après trente et un jour.

Le diagnostic clinique ne faisait aucun doute et la nature bacillaire de ces cas de dysenterie a été prouvée par l'examen bactériologique des selles.

La maladie a présenté la gravité des dysenteries bacillaires des pays chauds et a évolué suivant le type gangréneux. Nos malades n'avaient pas quitté Paris depuis longtemps et ils y vivaient dans des conditions de diététique et de salubrité qui ne laissaient rien à désirer.

La dysenterie peut être considérée actuellement comme une des plus transmissibles parmi les maladies infectieuses. L'apparition d'un foyer dysentérique isolé dans une ville indemne de cette maladie ne peut s'expliquer que par la contagion. Or, huit jours avant que l'enfant eût ressenti les premiers symptômes de son mal, un marchand, colportant des tissus exotiques, était venu étaler sa pacotille dans l'appartement habité par nos malades. L'enfant resta à jouer avec ces étoffes et le père acheta deux panneaux en tissu qu'il installa dans la ruelle de son lit. Ces étoffes arrivaient du Japon, pays fréquemment décimé par des épidémies de dysenterie dues à un bacille identique à celui isolé des selles de l'un de nos malades.

Un contact avec des tissus venus du Japon est précisément le seul que nous ayons pu relever chez nos malades. Il nous a paru intéressant de mettre ce fait en regard de l'apparition de ce foyer de dysenterie familiale développée en plein Paris, dans les conditions anormales que nous avons décrites.

On ne saurait trop insister sur la nécessité de faire pratiquer la désinfection des tissus usagés qui servent à décorer nos appartements. Ayant passé par des milieux dont l'état sanitaire est inconnu, ces tissus peuvent, s'ils ont vieilli dans nos régions, recéler les germes nocifs de nos pays, et s'ils sont de provenance lointaine, ils peuvent contenir en plus des poussières capables de propager les infections les plus redoutables.

VARIA

VARIA

Angine de Vincent et stomatite ulcéro-membraneuse. Angine staphylococcique préalable. En collaboration avec M. Darré. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 novembre 1904, p. 1091.

La malade qui fait le sujet de cette observation présentait un exemple typique de coïncidence de l'angine de Vincent et de stomatite ulcéro-membraneuse. L'examen bactériologique a révélé l'association des spirilles et des bacilles fusiformes aussi bien sur l'ulcération de la muqueuse de la bouche que sur l'ulcération amygdalienne.

Cette double localisation avait été précédée d'une angine pseudo-membraneuse des deux amygdales, angine caractérisée par la seule présence du staphylocoque doré et du bacille pseudo-diphtérique. Cette angine blanche avait sans doute préparé le terrain à l'éclosion de l'infection fuso-spirillaire.

Les cas dans lesquels on a observé simultanément chez le même sujet la tonsilite et la stomatite occasionnées par l'infection fuso-spirillaire ne sont plus exceptionnels. De tels faits prouvent que l'infection fuso-spirillaire doit entrer pour une part importante dans l'étiologie de la stomatite ulcéreuse primitive.

Endocardite blennorragique. Constatation du gonocoque dans le sang pendant la vie et sur la végétation valvulaire après la mort. En collaboration avec M. Faure-Beaulieu. *Société médicale des Hôpitaux*, 30 juin 1905, p. 613.

Cette observation tire son intérêt de ce double fait que le gonocoque put être isolé du sang pendant la vie et a été constaté sur la végétation de la mitrale après la mort. La septicémie gonococcique avait en plus déterminé des localisations sur les articulations du genou et sur celles du tarse au niveau du pied droit. Le cœur et les articulations du genou avaient été préalablement touchés par une attaque de rhumatisme antérieur.

L'endocardite gonococcique a commencé son évolution lorsque l'écoulement urétral était déjà tari.

Le cycle fébrile s'est déroulé pendant toute la durée de l'endocardite, suivant un type intermittent d'une pureté remarquable.

Une embolie de la poplitée gauche est survenue comme complication elôturale.

Le microbe n'a été isolé du sang que lors de la première prise, c'est-à-dire seize jours avant la mort; il n'a plus été retrouvé dans les prises faites le lendemain, puis neuf et treize jours plus tard.

Pour obtenir des cultures de gonocoque par ensemencement du sang, il faut donc intervenir à l'heure précise où il s'en fait une décharge dans le sang. Si un seul résultat positif permet d'affirmer la septicémie, un seul résultat négatif ne prouve pas qu'elle ne soit pas en cause.

Pathogénie des accidents sériques. En collaboration avec M. Rostaine. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 mai 1905, p. 424.

La coïncidence des accidents sériques avec l'apparition dans le sérum du malade de la propriété de produire *in vitro* des précipitines, au contact du sérum injecté, est un fait solidement établi. Il n'en est pas de même de la théorie pathogénique invoquée par Hamburger et Moro pour expliquer le phénomène.

D'après ces auteurs, il se passerait dans les vaisseaux capillaires ce que l'on constate *in vitro*; le sérum hétérogène en circulation serait précipité au contact des anticorps; dans les vaisseaux cutanés se formeraient de petites thromboses qui troubleraient la circulation de la peau et détermineraient l'éruption.

A l'occasion des recherches que nous avons poursuivies sur la sérothérapie de l'hémoglobinurie paroxystique, nous avions été amenés à injecter dans les veines de divers malades le sérum d'un cheval préalablement inoculé à plusieurs reprises avec du sérum humain.

La plupart de ces sujets ne présentèrent pas trace d'éruption après inoculation intra-veineuse de ce sérum de cheval qui, *in vitro*, déterminait la formation de précipitines, par mélanges avec leur propre sérum.

D'après l'hypothèse de MM. Hamburger et Moro, l'injection intra-veineuse d'un tel sérum aurait dû aboutir fatalement à l'apparition d'éruptions et d'accidents sérothérapiques graves.

La formation de précipitines, que l'on produit *in vitro* par le conflit des deux sérums, est le témoin du trouble humoral qui préside dans l'organisme à l'éclosion des accidents sérothérapiques. C'est là un fait acquis, mais la théorie qui veut que l'érythème sérique soit le résultat de l'arrêt de précipitines dans les capillaires est, en tout cas, en opposition avec les faits que nous avons observés.

Rien ne prouve, d'ailleurs, que la précipitation que l'on fait apparaître *in vitro* existe dans le plasma circulant; il se peut qu'elle ne soit comme la coagulation du

sang que la conséquence d'un phénomène extra-vasculaire. Rappelons que dans le même ordre d'idée, M. Salimbeni a soutenu que le phénomène de l'agglutination ne se développait qu'en dehors de l'organisme et non pas dans le sang circulant. Le sérum de cheval que nous injectons dans les veines était *in vitro* doué d'un puissant pouvoir agglutinant pour les hématies humaines. Les globules rouges agglutinés seraient bien plus aptes que des précipitines à déterminer des oblitérations capillaires et pourtant jamais son introduction dans le torrent circulatoire n'a occasionné le moindre accident relevant d'une embolie capillaire petite ou grande.

Nous avons tenu simplement à apporter dans le débat ce document, à savoir qu'un sérum de cheval préparé, capable de produire des précipitines *in vitro* par mélange avec un sérum humain, peut être injecté à l'homme dans les veines à doses thérapeutiques sans déterminer d'accidents sériques.

Syndrome oculaire unilatéral, dû à l'excitation du sympathique cervical, au cours d'un goitre simple. En collaboration avec M. Abrami. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 mars 1908, t. 1, p. 360.

Chez une jeune fille, atteinte depuis plusieurs années d'un goitre simple, nous avons vu survenir, à la suite d'une poussée de thyroïdite du lobe gauche, un syndrome oculaire, localisé également à gauche, et caractérisé par une exophtalmie légère, un élargissement de la fente palpébrale et une mydriase très marquée.

Ce syndrome, qui ne s'est accompagné ni des troubles oculaires classiques de la maladie de Basedow, ni d'aucun symptôme d'hyperthyroïdisation, doit être rapporté à l'excitation du sympathique cervical par le corps thyroïde augmenté de volume.

L'existence du syndrome oculo-sympathique inverse, traduisant la paralysie du sympathique, ou syndrome de Horner, a été fréquemment observée au cours de diverses affections ; mais le syndrome d'excitation est tout à fait exceptionnel, et c'est là le point qui fait l'intérêt de ce cas.

Présentation d'un acromégalique géant. En collaboration avec M. Boidin. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 octobre 1905, p. 740.

Il s'agissait d'un jeune homme de vingt-trois ans chez lequel l'acromégalie et le gigantisme étaient associés, ou, mieux, combinés de façon à reproduire ce type morbide décrit par Brissaud sous le nom d'acromégalo-gigantisme. Ce cas n'était cependant pas absolument classique et présentait quelques particularités intéressantes.

Si l'acromégalie faciale n'avait rien de bien spécial, il n'en était pas de même de l'acromégalie des mains et des pieds, qui étaient volumineux, mais conser-

vaient leur morphologie normale et n'avaient pas cet aspect difforme et boudiné que l'on rencontre si souvent dans l'acromégalie. Chez cet homme, le gigantisme avait fait en longueur ce que l'acromégalie avait fait en largeur.

Le gigantisme est caractérisé par la taille élevée et par un développement disproportionné des différentes parties du corps. Or, l'allongement avait porté surtout sur les membres inférieurs; notre malade rentrait dans le groupe des hypermacroskèles ou des géants échassiers. Ce type de croissance est considéré par MM. Launois et Roy comme un des caractères fréquents du gigantisme infantile; chez notre malade, aucun stigmate d'infantilisme, ce qui est rare lorsque l'affection hypophysaire survient à cet âge. Notons enfin que la croissance ne s'était pas prolongée au delà de l'âge habituel et que les radiographies montraient que les extrémités osseuses étaient toutes à peu près complètement soudées.

Un point intéressant de cette observation est l'apparition précoce des symptômes acromégaliques. MM. Brissaud et Meige ont montré que l'acromégalie et le gigantisme se succèdent d'ordinaire dans un ordre bien défini : « L'acromégalie est le gigantisme de l'adulte; le gigantisme est l'acromégalie de l'adolescent. » Or, chez ce malade, qui n'avait encore que vingt-trois ans, les déformations acromégaliques semblaient déjà dater de loin et avoir été contemporaines de la croissance en longueur. Il y a eu combinaison, évolution parallèle du gigantisme et de l'acromégalie, et c'est ce qui explique que les mains, les pieds, bien que volumineux, aient conservé leur morphologie normale. Si l'on pouvait affirmer, d'ailleurs, que ce malade était définitivement fixé dans sa taille, il était plus difficile de dire si l'accroissement en largeur était terminé, si, en un mot, la maladie hypophysaire était définitivement arrêtée.

Anémie grave mortelle chez une brightique azotémique. Formule sanguine d'apparence aplastique ; moelle en reviviscence. Hématies granuleuses avec résistance globulaire normale. En collaboration avec MM. Abrami et Brulé. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 décembre 1907, p. 1427.

Chez une femme atteinte de mal de Bright avec azotémie, sans œdèmes, et dont le sérum sanguin contenait 4 gr. 49 d'urée par litre, nous avons vu survenir une anémie grave, terminée par la mort. La formule sanguine rappelait celle des anémies pernicieuses aplastiques ; le chiffre des hématies était inférieur à 1.000.000; la valeur globulaire était supérieure à l'unité; on ne trouvait en circulation ni hématies nucléées, ni myélocytes. A l'autopsie, cependant, la moelle osseuse était en pleine reviviscence. Ce fait montre que l'absence absolue d'hématies nucléées et de myélocytes dans le sang ne suffit pas à caractériser l'aplastie; il faut tenir compte, en outre, des autres symptômes de réaction médullaire. Chez notre malade, on constatait de l'hyperleucocytose, de l'anisocytose, de la polychromatophilie, phénomènes qui prouvaient l'activité de la moelle osseuse.

La résistance globulaire de cette malade était absolument normale et, en même temps, on notait chez elle un grand nombre d'hématies granuleuses. Ces deux stigmates sanguins, presque toujours associés dans l'ictère hémolytique, peuvent donc se montrer indépendants l'un de l'autre. Nous avons pu d'ailleurs reproduire expérimentalement cette dissociation. L'anémie provoquée par la saignée ou par l'injection hémolysante d'eau dans les veines détermine l'apparition d'hématies granuleuses, sans diminution de la résistance globubaire. Le toluylènediamine produit un ictère hémolytique avec fragilité globulaire, celle-ci précédant nettement l'apparition d'hématies granuleuses, qui dérivent de l'anémie ainsi déterminée.

Adénomes des capsules surrénales. Hypertension et athérome généralisé. Ramollissement médullaire et ulcères de l'estomac par oblitération artérielle. En collaboration avec M. Boidin. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juillet 1905, p. 696.

Cette observation constitue un document servant à montrer, d'une façon pour ainsi dire schématique, les rapports qui peuvent unir l'hypertension et l'athérome à l'hyperplasie surrénale. Des accidents dramatiques et de prime abord disparates ont pu être rattachés à un athérome généralisé, lui-même sous la dépendance d'adénomes des capsules surrénales. Cette filiation s'établissait d'une façon très rigoureuse; le cas se montrait, en effet, à l'état de pureté, dégagé de toute autre cause, de toute autre lésion qui auraient pu prêter à discussion dans l'interprétation des faits.

Une femme de trente-six ans est transportée d'urgence à l'hôpital Cochin pour une hématémèse très abondante, accompagnée de mélæna; elle présente, en outre, une paraplégie flasque survenue en même temps que les vomissements de sang et si complète qu'on ne pouvait s'empêcher de la comparer à celles qui résultent de la section expérimentale de la moelle lombaire. L'examen de la malade fait constater un double souffle à la base, des signes d'ectasie aortique généralisée, se traduisant par des battements violents, aussi bien au-dessus de la fourchette sternale qu'au niveau de l'abdomen, et par une hypertension à 20, chiffre très élevé, si l'on considère que cette femme était profondément anémiée du fait de l'hémorragie gastrique.

Quels liens pouvaient bien unir des accidents aussi disparates qu'une hématémèse foudroyante, une paraplégie flasque et une ectasie diffuse de l'aorte avec hypertension?

L'examen anatomique nous a révélé l'enchaînement de ces accidents si variés. Il existait, en effet, un athérome intense de l'aorte thoracique et abdominale; un gros foyer de ramollissement médullaire expliquait la paraplégie flasque; trois

ulcères gastriques, dont un récent, donnaient la raison de cette abondante gastrorragie. Les ulcères gastriques, aussi bien que le ramollissement médullaire, étaient sous la dépendance de lésions d'artériosclérose et d'artérite oblitérante que nous avons pu mettre très nettement en évidence par des coupes en séries pratiquées perpendiculairement à la direction de l'artériole gastrique béante au niveau de l'ulcère gastrique. C'est là un document intéressant qui montre, une fois de plus, que, dans la pathogénie de l'ulcère rond de l'estomac, il faut compter avec des causes multiples; en dehors des faits où l'hyperpepsie, l'infection, l'intoxication jouent un rôle principal, il existe des cas indiscutables d'ulcères qui relèvent de l'ischémie par embolie ou par athérome.

Le cœur était hypertrophié, mais sans sclérose myocardique; il n'y avait pas de lésion rénale appréciable.

La lésion initiale et fondamentale expliquant les altérations vasculaires et par cela même tous les troubles était aux capsules surrénales hypertrophiées et bourrées d'adénomes dont l'un atteignait le volume d'un gros pois. Les notions qui ont été fournies sur le rôle des surrénales dans la genèse de l'athérome et de l'hypertension nous permettent de sérier, dans un groupement bien individualisé, l'hypertrophie surrénale, l'hypertension et l'athérome constatés chez cette malade. Ce cas est intéressant, car il se montre à l'état de pureté, dégagé de toute cause morbide pouvant être interprétée comme cause possible d'hypertension ou d'athérome; il s'agit, en effet, d'une femme jeune, indemne de toute infection ou intoxication antérieure, et indemne aussi, c'est là un point important, de toute lésion rénale. Ce cas paraît bien propre à montrer le rapport de causalité entre l'hypertrophie des surrénales et les accidents observés; et s'il fallait donner une étiquette anatomique et clinique à ces troubles morbides, on pourrait dire qu'il s'agit d'une maladie par hyperfonctionnement des capsules surrénales.

A propos du régime des diabétiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 novembre 1906, p. 1069, et 8 février 1907, p. 125.

Pour juger de l'intensité d'un diabète il ne suffit pas de doser la quantité de sucre éliminé en vingt-quatre heures sans se préoccuper de la quantité de substances hydro-carbonées ingérées. Nous avons insisté sur ce fait que chez les diabétiques arthritiques à glycosurie moyenne, on devait prendre l'habitude de fixer les hydrates de carbone du régime et de comparer les quantités absorbées à celles du sucre éliminé. Ce rapport varie avec chaque diabétique et il varie même pour le même sujet suivant les périodes de la maladie. Chaque diabétique a sa formule et réclame une étude particulière. En opérant comme nous venons de l'indiquer, on a une mesure qui permet souvent d'apprécier le degré de tolérance et de régler rationnellement la dose de substances hydrocarbonées à permettre aux malades.

Les courants de haute fréquence et le diabète. En collaboration avec M. Challamel. *Association Française pour l'avancement des sciences. Congrès de Lyon*, 3 août 1906, p. 175.

Deux cas de glycosurie soumis aux courants de haute fréquence sans modification de la glycosurie ni des échanges chlorurés et azotés. En collaboration avec M. Challamel. *Archives d'électricité médicale, expérimentale et clinique*, 1906, p. 610.

A une époque où la question du traitement du diabète par les courants de haute fréquence était à l'ordre du jour, nous avons exposé deux glycosuriques à l'application méthodique de l'auto-conduction. Ces deux malades étaient soumis à des régimes stricts, exactement pesés, toujours identiques, et cela longtemps déjà avant le traitement électrique; ils n'avaient plus tous deux qu'une glycosurie minime et fixe. Ils se présentaient donc dans des conditions d'observation telles que la moindre action exercée sur la glycosurie par le traitement électrique eût été facile à révéler. Or, la haute fréquence est restée sans action sur la glycosurie pourtant minime de nos deux malades.

Rapport à M. le Ministre de l'Intérieur sur les Épidémies en 1906, fait au nom de la Commission permanente des épidémies de l'Académie de Médecine. *Bullet. de l'Académie de Médecine*, 16 juin 1908, t. LIX, p. 687.

Réponse à la discussion de ce Rapport. *Bullet. de l'Académie de Médecine*, 10 novembre 1908, t. LX, p. 326.

En me basant sur les renseignements envoyés à l'Académie par les médecins des épidémies et par les conseils d'hygiène, je me suis efforcé dans ce rapport de renseigner les pouvoirs publics sur les résultats obtenus depuis la promulgation de la loi pour la protection de la santé publique, ou loi du 15 février 1902.

J'ai essayé de montrer que cette loi restait encore trop souvent inappliquée, que la déclaration des maladies transmissibles ne se faisait que très irrégulièrement, que les moyens de désinfection étaient insuffisants dans beaucoup de circonscriptions et que le plus grand nombre des localités rurales restait dans un état d'insalubrité lamentable dont elles n'essayaient pas de sortir malgré les prescriptions légales.

Après avoir signalé les points faibles de la loi, j'ai essayé de montrer les raisons qui mettaient souvent obstacle à son exécution et j'ai proposé les modifications qui, suivant moi, devaient rendre son action plus effective et son application plus équitable.

L'Académie après une longue discussion a voté les conclusions que je lui avais soumises, à savoir : déclaration des maladies transmissibles par le chef de famille, le logeur ou chef d'établissement; poursuite rigoureuse de toute infraction et application des peines prévues par la loi, peines dont la sévérité sera augmentée si l'expérience les montre insuffisantes; désinfection effectuée par des gens de métier, pourvus de moyens de locomotion leur permettant de se rendre immédiatement au foyer infecté; obligation formelle de mettre en vigueur les règlements sanitaires communaux prévus par l'article 1er de la loi; inspection sanitaire obligatoire pour chaque département et confiée à des fonctionnaires largement appointés; création d'un enseignement pratique de l'hygiène dans les facultés de médecine où puissent être éduqués et tenus au courant des méthodes nouvelles les agents chargés de la protection et de la santé publique; introduction de notions d'hygiène publique dans le programme des études des écoles, des lycées et des collèges.

TABLE DES MATIÈRES DE L'ADDENDUM

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette, Paris. — 2383.